FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° 614

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe GATEAU

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 3 mai 1938 à BUZANCAIS (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

ANTIGENE AUSTRALIA

Rapports avec l'immuno-électrophorèse,
les anticorps anti-tissus
et l'histologie.

Etude à propos de 196 sujets.

Président : M. Jacques CAROLI, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe GATEAU

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 3 mai 1938 à BUZANCAIS (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

ANTIGENE AUSTRALIA

Rapports avec l'immuno-électrophorèse, les anticorps anti-tissus et l'histologie.

Etude à propos de 196 sujets.

Président : M. Jacques CAROLI, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents.

A mes amis.

A mon Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur J. CAROLI.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma gratitude et de mon
respectueux attachement.

A ceux qui ont contribué
à la réalisation de cette thèse :

Melle le Docteur CHICOT,

M. le Docteur HOMBERG,

M. ROPARS, docteur ès-sciences.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT Monsieur le Professeur agr. THOMERET,
Monsieur le Professeur WOLFROMM,
Monsieur le Docteur UHRY,
Monsieur le Professeur DEGOS,
Monsieur le Professeur BOUVRAIN,
Monsieur le Docteur VARAY,
Monsieur le Professeur CAROLI.

INTERNAT Monsieur le Professeur KOURILSKY,
Monsieur le Docteur VARAY,
Monsieur le Docteur ALBOT,
Monsieur le Professeur WOLFROMM,
Monsieur le Docteur MATHIVAT,
Monsieur le Professeur CAROLI.

P L A N

	pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
- Antigène Australia et affections hépatiques	12
- Antigène Australia et porteurs sains	28
ANTICORPS ANTI-ANTIGENE AUSTRALIA	35
ANTIGENE AUSTRALIA : CARACTERES BIOPHYSIQUES	36
METHODES D'ETUDE	37
ETUDE PERSONNELLE	40
ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITES CHRONIQUES	54
RELATIONS AVEC L'IMMUNO-ELECTROPHORESE ET LES ANTICORPS ANTI-TISSUS	63
ANTIGENE AUSTRALIA, MICROSCOPIE ELECTRONIQUE ET IMMUNOFLUORESCENCE	72
VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA	76
OBSERVATIONS DES HEPATITES CHRONIQUES	80
CONCLUSIONS	109
BIBLIOGRAPHIE	I

L'étude de l'hépatite virale fut toujours limitée par l'absence de test mettant en évidence le, ou les virus de l'hépatite.

De nombreuses expériences furent faites, montrant avec plus ou moins de succès la transmissibilité à l'homme et aux primates supérieurs de l'hépatite virale ; et si certains espoirs furent vite déçus, de nombreux virus candidats attendent d'être certifiés virus hépatique.

L'hépatite est en effet une des préoccupations les plus importantes de très nombreux médecins, qu'ils soient hépatologues, épidémiologistes, médecins militaires, ou responsables des centres de transfusion sanguine.

L'hépatite reste le plus souvent bénigne dans son évolution, mais il est de nombreuses formes sévères, voire même fulminantes, d'évolution mortelle.

Même les suites des hépatites, en apparence les plus banales, se compliquent parfois, pouvant aboutir à un état cirrhotique.

On connaît depuis très longtemps des sujets en apparence bien portants dont le sang transmet l'hépatite au receveur ; l'existence de tels sujets sains qui existent chez les donneurs de sang volontaires, même après éviction des anciens hépatitiques, est un grave problème pour les transfusés.

La découverte d'un antigène appelé Australia dans certains sérums et la mise en évidence en 1967 de son association avec l'hépatite soulève de grands espoirs pour :

- la mise en évidence des sujets sains, porteurs du virus hépatitique ;

- le diagnostic de l'hépatite à un stade très précoce, ou au contraire à un stade tardif et compliqué, cas de diagnostic parfois difficile ;
- l'isolement de particules virales, la culture du virus, et de là une éventuelle sérothérapie et une vaccination prophylactique.

HISTORIQUE

C'est au cours de recherches sur les lipoprotéines sériques humaines que BLUMBERG (B. S.) et coll. (10, 11, 12, 13) trouvent une nouvelle protéine sérique. Cette protéine fut mise en évidence en se servant d'isoprécipitines contenues dans le sérum d'hémophiles qui ont reçu un grand nombre de transfusions. Ces isoprécipitines réagissent en immuno-diffusion en gel d'agarose avec un antigène du sérum de quelques individus malades ou bien portants. Comme l'antigène fut d'abord trouvé dans le sérum d'un aborigène australien, il fut appelé antigène Australia (14).

De nombreuses études ultérieures ont suggéré qu'il existait une relation entre l'antigène Australia et certaines formes de leucémies, le mongolisme, la lèpre dans sa forme lépromateuse, et enfin l'hépatite. Des études prospectives ont montré que cet antigène était fréquent dans certaines populations vivant dans des pays où l'hépatite sévit à l'état endémique.

REPARTITION DE L'ANTIGENE AUSTRALIA

Si l'antigène Australia n'est pas retrouvé dans les populations bien portantes des Etats-Unis, il est trouvé dans certaines régions, le Sud-Est asiatique, les pays du pourtour méditerranéen, pays où l'hépatite sévit en règle à l'état endémique.

Dans une étude faite en 1968, BLUMBERG (B.S.), SUTNICK (A.I.) et LONDON (W.T.) (24) retrouvent une fréquence variable de l'antigène Australia suivant les pays :

		nombre	positif	pourcentage
AMERIQUE				
Alaska	Esquimaux	394	1	0,3
	Indiens Athabescan	204	0	
Pérou	Indiens Castinahna	89	18	20,2
Canada	Indiens Haida	338	0	
Yucatan	Indiens Maya	1417	4	0,07
Mexico	Indiens, mexicains	340	1	0,3
U.S.A.	Indiens Navajo	95	0	
Pérou	Indiens Quechna	102	0	
U.S.A.	Indiens Sioux	130	0	
	Noirs	607	0	
Brésil	Noirs	119	3	2,5
U.S.A.	Blancs Georgia	896	0	
Brésil	Blancs	100	0	

		Nombre	positif	pourcentage
AFRIQUE				
Afrique du Sud	Bantous	72	2	2,8
	Métis	100	0	
Tanzanie		120	1	0,8
Tristan Da Cunhra		42	0	
Ghana		95	9	9,5
ASIE				
Inde		127	3	2,4
Japon		1034	5	0,5
Thaïlande et U.S.A.	Chinois	100	0	
Thailande		23	3	13
Israël		340	4	1,2
Jordanie		40	0	
Cébu		764	37	4,8
Manille		197	9	4,6
Vietnam		128	8	6,3
EUROPE				
Finlande		924	1	0,1
	Lapons	127	0	
Italie		212	0	
Grèce		857	15	1,8
Hawaï	Portugais	44	1	2,2

		nombre	positif	pourcentage
OCEANIE				
Australie	Aborigènes	1 807	38	2,1
Nouvelle-Zélande	Maoris	4	1	
Nouvelle-Guinée		166	6	3,6
Iles Marshall		474	34	7,2
Bora-Bora		119	3	2,5
Hawaï	Polynésiens	43	1	2,3

Comme on peut le constater, l'antigène est trouvé essentiellemt dans les populations bien portantes du Pérou (20 %), du Ghana (9,5 %), de Thaïlande (13 %) et du Vietnam (6,3 %) ; en Océanie, c'est aux îles Marshall qu'il est trouvé le plus fréquemment.

Suivant les affections dont souffrent les sujets testés, on note une association de l'antigène électivement avec certaines maladies : pour BLUMBERG (B.S.) et coll. (22), l'antigène s'associe au mongolisme, l'hépatite virale et certaines hémopathies (voir tableau, page suivante).

Affection	Nombre de malades	Antigène positif	Pourcentage
Abétalipoprotidémie	6	0	
Sclérose latérale amyotrophique	15	0	
Anémies diverses	25	0	
Affections rhumatismales[1]	70	0	
Cancer	95	0	
Diabète	303	0	
Mongolisme	84	25	29,8
Anémie de Fanconi	2	1	
Hémophilie	60	3	5
Hépatite virale	48	5	10,4
Maladie de Hodgkin	12	1	8,3
Hypercholestérolémie	17	0	
Leucémies	177	16	9
Lupus érythémateux	69	0	
Myélome multiple, macroglobulinémie	95	1	1,1
Myasthénie	11	0	
Polyglobulie	82	0	
Rhumatisme articulaire aigu	124	0	
Maladie de Tangier	3	0	
Thalassémie	84	2	2,4
Population témoin	1524	0	

[1] comprenant : 50 polyarthrites chroniques,
3 psoriasis,
4 maladies de Sjögren,
8 spondylarthrites ankylosantes,
5 collagénoses.

ANTIGENE AUSTRALIA ET MONGOLISME

BLUMBERG (B.S.) et coll. (22) trouvent l'antigène Australia avec une fréquence plus élevée chez les mongoliens vivant en grande collectivité, chez ces mêmes malades ils trouvent une élévation de la vitamine B 12.

Pour expliquer la fréquence de cet antigène dans cette maladie, SUDNICK (A.I.) et coll. étudient les immunoglobulines des mongoliens (77). Ils constatent la diminution de l'immunoglobuline I g M chez les mongoliens "externes" et une augmentation de l'immunoglobuline I g G chez ceux qui vivent en grande collectivité, ce qui serait dû aux facteurs d'environnement.

Il existerait donc un défaut immunologique mis en évidence chez les mongoliens non hospitalisés par le déficit en I g M (95 mg/100 ml).

L'augmentation de l'immunoglobuline I g G chez les mongoliens vivant en grande collectivité va de pair avec une fréquence élevée de l'antigène Australia, d'où la possibilité de relation entre un facteur infectieux et l'antigène chez ces individus fragilisés. Il faut noter l'absence de différence significative pour l'I g G entre ceux qui possèdent l'antigène et ceux qui ne l'ont pas parmi les mongoliens vivant en grande collectivité.

En Finlande, MELARTIN (L.) et PANELIUS (M.) (54) retrouvent l'antigène Australia chez 3 mongoliens sur 32, alors qu'il est absent du sérum de 51 malades atteints de sclérose en plaques.

ANTIGENE AUSTRALIA ET LEPRE

D'abord étudié chez les mongoliens, l'antigène Australia fut recherché et mis en évidence chez les lépreux, et notamment dans la forme lépromateuse de cette affection.

Dans une étude faite à Cébu (Philippines), BLUMBERG (B. S.) et coll. recherchent l'antigène sur deux séries de malades (21) :

. en 1964, ils prélèvent 999 sérums provenant de :

518 lépreux	forme lépromateuse :	236
	forme tuberculoïde :	210
	forme "frontière" :	72

et 427 sujets témoins.

. en 1965, 978 sérums sont testés, provenant de :

575 lépreux	forme lépromateuse :	357
	forme tuberculoïde :	167
	forme "frontière" :	51

et 473 sujets témoins dont 188 membres de la famille des lépreux.

L'antigène Australia est plus fréquemment trouvé chez les malades atteints de la forme lépromateuse (9,4 %) que chez ceux atteints de la forme tuberculoïde (3,4 %) ou chez les témoins (4,8 %).

Les résultats de cette étude furent vérifiés aux Indes, à Madras, où l'antigène est trouvé :

- dans 31 cas sur 506 de lèpre lépromateuse (6,1 %),
- dans 6 cas sur 272 de lèpre tuberculoïde (2,2 %),
- dans 2 cas sur 129 sujets témoins (1,6 %).

ANTIGENE AUSTRALIA ET LEUCEMIES

Outre la lèpre, l'antigène Australia est fréquent dans certaines formes de leucémies, ce qui avait suggéré qu'il pouvait être un test de diagnostic précoce. BLUMBERG (B.S.) et GERSTLEY (B.J.S.) notent une distribution particulière de cet antigène (2) :

	nombre de sujets	antigène positif	pourcentage
Leucémie myéloïde :			
aiguë	38	7	18,4
chronique	41	0	
Leucémie lymphoïde :			
aiguë	58	2	3,5
chronique	30	4	13,3
Autres affections (1)	10	2	

(1) 3 lymphosarcomes, 3 réticulosarcomes, 1 réticulose chronique, 1 leucémie à plasmocytes.

Découvert chez les mongoliens, les lépreux et les leucémiques, la présence de l'antigène Australia est expliqué par l'atteinte hépatique, souvent associée à ces maladies (26). La présence de l'antigène avait suggéré à BLUMBERG (B.S.) (24) que les sujets atteints de leucémie, mongolisme, lèpre dans sa forme lépromateuse, ont un déficit de leur mécanisme immunitaire. Ce déficit peut être héréditaire dans plusieurs populations et il entraînerait une infection chronique virale à laquelle serait associé l'antigène Australia. Cette infection est associée à une hépatite aiguë ou chronique en plus.

Ainsi l'antigène Australia serait un agent infectieux, cause de l'hépatite dans certaines populations et de leucoses dans d'autres.

Un autre argument vient à l'appui de cette théorie, chez les mongoliens (22) le risque de leucose est particulièrement grand, ce qui a fait suspecter l'association antigène et processus leucémique ; ayant ensuite noté la présence de l'antigène dans l'hépatite, une interaction hépatite virale - leucémie fut soupçonnée, d'autant plus que MELLA (B.) et LANG (D.J.) (55) ont montré que l'adjonction dans les "cultures in vitro" de sérum de malade hépatitique en période de convalescence entraîne des anomalies chromosomiques, et le sérum de malade en période aiguë bloque la mitose.

ANTIGENE AUSTRALIA ET AFFECTIONS HEPATIQUES

Secondairement, c'est vers les affections hépatiques que se sont tournées les recherches concernant l'antigène Australia.

- PRINCE (A. M.) (61) trouve un antigène SH dans le sérum de malades atteints d'hépatite sérique : l'antisérum de référence provient d'un jeune hémophile de 24 ans qui a reçu plus de 10 000 flacons de produits d'origine sanguine. L'étude faite en double aveugle sur 60 sérums provenant de 4 hépatites sériques, 6 hépatites infectieuses ou indéterminées, 2 mononucléoses infectieuses, 9 drogues, met en évidence une spécificité de l'antigène pour l'hépatite sérique.

Chez 4 autres hépatitiques de "longue incubation", l'antigène SH est mis 4 fois en évidence alors qu'il est absent du sérum de 4 sujets témoins.

L'analogie immunologique des antigènes Australia et SH fut démontrée par la suite (62, 65, 67).

- Chez 125 malades atteints d'hépatite virale dont le diagnostic fut porté sur l'élévation des transaminases SGPT, associée dans certains cas à une ponction biopsie du foie, LONDON (W. T.) et coll. considèrent les 41 patients ayant antérieurement été transfusés comme porteurs de l'hépatite post-transfusionnelle, les 84 malades restants atteints d'hépatite infectieuse (50).

La présence de l'antigène Australia est beaucoup plus élevée parmi les sujets ayant une hépatite sérique (34,1 %) que parmi ceux atteints d'hépatite infectieuse (13,1 %). La présence de l'antigène Australia au cours de l'hépatite est transitoire.

Dans les autres affections hépatiques, l'antigène est absent chez :

67 mononucléoses infectieuses,
3 granulomatoses hépatiques,
2 lithiases cholédociennes,
1 cancer du canal hépatique,
5 hépatomes,
2 cholécystites aiguës,
1 maladie de Wilson.

Parmi une population témoin de 2120 sujets bien portants, l'antigène Australia est trouvé deux fois : un malade avait reçu une transfusion sanguine, l'autre avait été au contact d'une personne atteinte d'une hépatite.

	nombre	antigène positif	pourcentage
Population normale	2120	2	0,09
Mononucléose infectieuse	67	0	
Cirrhose de Laënnec	57	0	
Autres affections hépatiques	14	0	
Hépatite virale	125	25	20
infectieuse	84	11	13,1
sérique	41	14	34,1

Sur une série de 27 malades atteints d'hépatite virale ictérique, sans différencier les hépatites infectieuses épidémiques des hépatites sériques, COSSART (Y.), TAYLOR (P.E.), VAHRMAN (J.) et ZUCKERMAN (A.J.) (31) trouvent 11 fois l'antigène (40 %).

Deux séries de prélèvements furent faites :

- la première lors de l'admission à l'hôpital,
- la seconde au moment de la convalescence.

Cas n°	Age Sexe	Début de la maladie 1969	Prélevement	SGOT unité Sigma Frankel / 100ml	1er sérum Bilirubine mg/l	1er sérum Antigène Australia	2ème sérum Date	2ème sérum Antigène Australia
1	27 M	3/1	46e J	1130	116	-	75e	-
2	34 M	22/1	26e J	1140	31	+	55e	-
3	19 F	2/2	17e J	660	60	+	44e	-
4	18 M	5/2	12e J	300	87	+	41e	-
5	32 M	11/2	16e J	280	68	-	36e	-
6	29 M	13/2	29e J	183	178	+	44e	-
7	27 M	14/2	10e J	230	9	-	42e	-
8	22 F	20/2	1er J 8e J	130	43	+ -	35e	-
9	28 F	22/2	12e J	7291	177	-	73e	-
10	23 M	24/2	14e J	133	29	+	32 e	-
11	38 F	24/2	9e J	490	26	-	24e	-
12	24 M	4/3	8e J	130	66	-		
13	19 F	21/3	4e J	600	164	+	54e	-
14	23 M	27/3	13e J	166	81	-	35e	-
15	27 M	31/3	15e J	60	50	-	38e	-
16	15 M	3/4	18e J	850	70	-	39e	-
17	23 F	5/4	39e J	1400	95	+	58e	-
18	30 F	6/4	12e J	235	60	-	57e	-
19	24 M	29/4	11e J	105	195	+		
20	19 M	30/4	6e J	560	101	+		
21	32 M	30/4	6e J	460	35	-	33e	-
22	19 M	6/5	9e J	1120	90	+		

Cas N°	Age Sexe	Début de la maladie 1969	prélevement	SGOT unité Sigma Frankel/ 100 ml	1er sérum Bilirubine mg/l	1er sérum antigène Australia	2ème sérum Date	2ème sérum antigène Australia
23	29 M	10/5	10e J	440	101	-	28e J	-
24	22 F	28/5	6e J	1100	84	-		
25	7 F	7/6	3e J	440	33	-		
26	23 F	9/6	15e J			-		
27	48 F	10/6	15e J			-		

Tous les sérums testés une deuxième fois au cours de la période de convalescence sont négatifs, confirmant la notion de la présence transitoire de l'antigène Australia dans le sang des malades atteints d'hépatite aiguë.

OKOCHI (K.) et MURAKAMI (S.) (60) trouvent l'antigène Australia dans les hépatites infectieuses et sériques.

	nombre	antigène positif	pourcentage
Hépatite infectieuse	66	10	15,2
Hépatite post-transfusionnelle	101	13	12,9
Hépatite chronique	191	21	11

	nombre	antigène positif	pourcentage
cirrhose du foie	89	3	3,4
ictère par obstruction	70	1	1,4
cancer du foie	19	1	5,3
leucémie (aiguë, chronique)	32	3	9,4
anémie	12	0	
affections rhumatismales	24	0	
néphrite chronique	28	2	7,1

Etudiant une épidémie d'hépatite infectieuse très localisée et survenant pour 68 % des cas chez des sujets de moins de 20 ans avec 78 cas d'hépatite ictérigène, MOSLEY (J.W.) et coll. (58) ne trouvent aucun antigène Australia par la méthode d'immuno-diffusion ou par déviation du complément, méthode qui est plus sensible. L'antigène est absent, même lorsque les prélèvements furent effectués dans les douze premiers jours de la maladie, date à laquelle les transaminases sont élevées.

Les rapports entre l'antigène Australia et l'hépatite MS2 de Willowbrook furent étudiés par GILES, MAC COLLUM, BERNDTSON, KRUGMAN (38) chez : - 31 hépatites infectieuses MS1,
- 19 hépatites sériques MS2.

- L'antigène n'est pas retrouvé dans les hépatites infectieuses.

- Parmi les hépatites sériques :

. On retrouve l'antigène Australia chez les 14 personnes infectées par voie intra-musculaire (0,1 ml ou 0,25 ml du sérum MS2). Cet antigène apparaît au 17ème jour chez un malade, au 41ème chez tous les autres. Dans tous les cas, sauf un, l'antigène Australia précède l'élévation des transaminases SGOT.

Dans un seul cas, les deux sérums du 39ème et du 40ème jours sont positifs alors que les transaminases sont élevées depuis le 32ème jour et atteignent leur maximum au 46ème jour.

Le temps séparant l'apparition de l'antigène Australia du début de l'augmentation des transaminases SGOT varie entre 7 et 46 jours.

. Chez les 5 sujets infectés par voie orale,

- 4 sujets développent l'antigène Australia à partir du 81e - 88e jour, 27 jours avant l'augmentation des transaminases. 2 des 4 enfants gardent l'antigène pendant toute la période d'observation (215 jours à partir de l'injection).

- dans 1 seul cas, sans antigène Australia, élévation des transaminases pendant 4 jours.

ANTIGENE AUSTRALIA dans diverses affections - GOCKE (D. J.) et KAVEY (N.) (41)

	nombre	antigène positif	positivité les 12 premiers jours	
Hépatite sérique	48	36	28/34	(82 %)
Hépatite infectieuse	15	7	5/6	(83 %)
Hépatite indéterminée	14	6	6/9	(67 %)
	77	49	39/49	(80 %)

	nombre	antigène positif
Hépatite aiguë non virale		
Halothane	5	0
Détachants	1	0
Alcool	1	0
Autres affections hépatiques		
Hépatite chronique	5	0
Mononucléose	12	0
Cirrhose	9	0
avec coma hépatique	1	0
Insuffisance ventriculaire droite	2	0
Ictères par rétention	1	0
Cancers avec métastases hépatiques	3	0
Hépatome	1	0
Polyarthrite et hépatite chronique	1	1
Affections sanguines		
Hémophilie	7	2
Autres affections[1]	68	0
Drogués	10	0
Maladie cardio-vasculaire	30	0
Néphropathie	5	0
Maladie infectieuse	10	0
Cancer	3	0
Collagénoses	22	0
Maladies diverses	11	0

(1) Drépanocytose : 6 ; Thalassémie : 8 ; Anémie hémolytique : 7 ; Polyglobulie : 2 ; Purpura thrombopénique : 1 ; Myélome : 10 ; Lymphome : 2 ; Lymphosarcome : 3 ; Leucose myéloïde : 1 ; Leucose lymphoïde : 4 ; Réticulosarcome : 4 ; Hodgkin : 9 ; Leucoses aiguës : 10.

BALS (M.), BOCIRNEA (C.), HAGIESCU (L.) trouvent à Bucarest chez 161 malades atteints d'hépatite virale aiguë 129 porteurs de l'antigène Australia, dont :

- hépatite infectieuse :	126	malades	75 % antigène +
- hépatite sérique :	35	"	97 % "
- témoins anictériques :	48	"	0 "
- témoins ictériques :	13	"	2 "

CHERUBIN (C. E.), HARGROVE (R. L.), PRINCE (A. M.) (29) retrouvent l'antigène SH chez 52 % des patients utilisateurs de drogue ayant une hépatite virale, chez seulement 2 à 3 % des drogués sans hépatite. Dans une population saine (donneurs de sang volontaires), la fréquence de l'antigène Australia ou antigène SH est de 0,1 %.

WRIGHT (R.), MAC COLLUM (R. W.), KLATSKIN (G.) recherchent l'antigène Australia dans les affections aiguës et chroniques du foie (86).

	malades testés		antigène Australia positif	
Hépatite virale aiguë (évolution inférieure à 4 mois)		88	46	(52 %)
hépatite infectieuse	12		3	(25 %)
hépatite sérique	43		21	(49 %)
hépatite indéterminée	33		22	(67 %)
Hépatite virale prolongée (évolution supérieure à 4 mois)		29	11	(38 %)
héparite chronique persistante	14		7	(50 %)
évolution vers cirrhose	15		4	(27 %)
Hépatite chronique active		24	6	(25 %)
Cirrhose post-hépatitique non active		26	1 (1)	(4 %)

(1) Sujet polytransfusé.

	malades testés	antigène Australia positif
Autres affections hépatiques	222	2 (1 %)
cirrhose biliaire primitive	44	0
cirrhose de Laënnec	57	1 (1)
hépatite toxique	23	0
mononucléose	6	0
rétention biliaire mécanique	35	1 (1)
cancer	11	0
affections diverses	46	0
Population témoin	135	0

(1) Sujet polytransfusé.

FOX (R. A.), NIAZI (S. P.) et Sheila SHERLOCK (37) ont testé 218 malades :

- Parmi 17 malades atteints d'hépatite virale aiguë, dont les sérums furent prélevés dans les 42 premiers jours de la maladie : 3 ont l'antigène Australia : 1 drogué, 2 infirmières d'une unité de dialyse rénale, tous sujets exposés ; parmi les 14 restants, 2 seulement ont l'antigène.

- Chez 7 malades dont les signes d'hépatite virale persistent plus de six semaines, entre six semaines et cinq mois : l'antigène est retrouvé chez 2 patients sur 3 dont la maladie a débuté comme une hépatite de la seringue, et chez 1 sur 4 dont l'affection initiale fut une hépatite infectieuse aiguë.

- Chez 30 donneurs de sang écartés du don du sang pour une hépatite antérieure, la recherche de l'antigène fut négative.

- Parmi 8 ictères d'origine médicamenteuse, l'antigène n'est pas retrouvé.

- Chez 19 malades atteints d'hépatite persistante chronique définie comme un état inflammatoire, non cirrhotique, persistant plus d'un an après l'hépatite initiale, les tests sont négatifs.

- Chez 32 hépatites chroniques actives (23 femmes, 9 hommes) dont le début ressemblait pour 7 d'entre eux à une hépatite virale aiguë, pour 2 existait une notion de contage, les recherches de l'antigène Australia sont toutes négatives.

- Chez 32 hommes et 17 femmes atteints de cirrhose "cryptogénétique", l'antigène fut découvert une fois chez un grec.

- Dans un groupe de 30 cirrhoses biliaires primitives, ayant toutes sauf une un anticorps anti-mitochondrie, l'antigène Australia n'existe pas.

- Parmi 31 malades ayant des lésions hépatiques alcooliques, il n'y a pas d'antigène.

- Parmi 33 cancers primitifs du foie, l'antigène est trouvé chez un grec et un anglais.

	Nombre	Antigène Australia positif
Hépatite virale aiguë	17	5
Hépatite virale prolongée	7	3
Antécédent d'hépatite virale	30	0
Ictère médicamenteux	8	0
Hépatite chronique persistante	19	0
Hépatite chronique active	32	0
Cirrhose cryptogénétique	49	1
Cirrhose biliaire primitive	39	0
Alcoolisme	31	0
Cancer primitif du foie	33	2
total ...	265	11

Présence de l'antigène Australia dans diverses affections hépatiques
(Sh. SHERLOCK)

ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES AVEC CIRRHOSE

GITNICK (G. L.) et GLEICK (G. J.) (39) testent 31 malades ayant une hépatopathie chronique active dont les critères sont :

Biologiquement,

- une augmentation des transaminases SGOT, supérieure ou égale à cinq fois la normale (au début, supérieure ou égale à dix fois la normale) ;
- une hypergammaglobulinémie, supérieure ou égale au double de la normale.

Histologiquement,

- hépatite associée ou non à une cirrhose, c'est-à-dire :
  - . nécrose cellulaire,
  - . infiltrat inflammatoire chronique, avec ou sans fibrose et nodule de régénération.

Evolutivité : depuis dix semaines au minimum.

De cette série sont exclues :

- les affections hépatiques alcooliques,
  - . démontrées histologiquement par stéatose ou clarification cellulaire,
  - . soupçonnées sur l'intoxication habituelle.
- les obstructions biliaires extra-hépatiques,
- les lithiases cholédociennes et les cholécystectomisés.

Trois malades ont dans leur sérum l'antigène Australia.

. Tous sont cirrhotiques,

. ne diffèrent pas de ceux sans antigène biologiquement ou histologiquement et la présence de l'antigène n'est pas en rapport avec l'activité de la maladie.

. Ces malades n'ont reçu, bien entendu, ni transfusion ni médication hépatotoxique.

Parmi ces trois malades, un a une histoire suggérant une hépatite aiguë au début de sa maladie.

Les prélèvements sériques furent faits au début de la maladie, le 14ème jour, le 3ème mois, le 6ème mois et le 12ème mois.

Parmi les trois malades :

- 1er : présence d'antigène dans les 4 prélèvements, même au cours d'une rémission clinique.
- 2ème : présence d'antigène au premier échantillon, non retrouvé dans les autres sérums.
- 3ème : décès entre le 14ème jour et le 3ème mois. Un seul prélèvement : positif.

REINICKE (V.), NORDENFELT (E.) (68), pour leur part, recherchant l'antigène Australia dans les affections hépatiques chroniques au Danemark, ne le retrouvent dans aucune des affections suivantes dont le diagnostic fut toujours confirmé par une ponction-biopsie du foie.

	nombre de testés	antigène Australia positif
Hépatite chronique persistante	5	0
Hépatite chronique active (dont 9 avec cirrhose)	12	0
Cirrhose cryptogénétique	14	0
Stéatose hépatique cryptogénétique	3	0

	nombre de testés	antigène Australia positif
Alcoolisme chronique :		
cirrhose	11	0
stéatose	10	0
hépatite	1	0
Cirrhose biliaire primitive	2	0

MATHEWS (J.D.) et MACKAY (I.R.) (52) recherchent l'antigène Australia dans les hépatites chroniques. Sur 53 cas d'hépatite chronique comprenant 31 hépatites lupoïdes et 22 hépatites chroniques actives, l'antigène n'est retrouvé que chez un malade de chaque variété.

	Nombre de malades	Nombre de sérums	Antigène positif malades	Antigène positif sérums	%
Affection hépatique chronique et active					
hépatite lupoïde	31	97	1	14	
hépatite chronique active	22	62	1	8	3,8
Hépatite sérique	11	12	2	2	18,2
Hépatite indéterminée	6	6	2	2	33,3
Hépatite infectieuse	20	20	0	0	0
Hémodialysés	10 (1)	29	3(1)	7	30
Personnel d'unité d'hémodialyse	22	22	0	0	0
Autres affections hépatiques(2)	34	51	0	0	0
Maladies auto-immunes	18	29	0	0	0
Maladies diverses	34	35	0	0	0

(1) 3 de ces malades ont une hépatite virale.

(2) comprenant cirrhose biliaire, primitive, cirrhose éthylique, hémochromatose, cirrhose cryptogénétique, maladie de Wilson.

e cette étude, retenons l'absence d'antigène Australia au cours des hépatites chroniques.

SOULIER (J. P.) (74) rapporte pour sa part la recherche de l'antigène Australia chez diverses catégories de sujets :

	nombre de cas	antigène présent	antigène absent	anticorps présent	anticorps absent
Hépatites évolutives avec ictère					
Antécédent d'inoculation	39	25	14	1	38
Hépatite épidémique	29	0	29	0	29
Hépatite indéterminée	61	22	39	0	61
Polytransfusés					
Hémophiles	73	2	71	11	62
Dialysés, transplantations rénales	39	2	37	1	38
Hémopathies malignes	32	4	28	0	32
Autres	52	1	51	1	51
Sujets normaux					
Personnel CNTS et hospitalier	118	2	116	2	116
Autres	14	0	14	0	14

Cette étude confirme la relation étroite entre antigène et hépatite, notamment sérique. La découverte de deux sujets porteurs de l'anticorps parmi des personnes dont le risque de contage est majeur est un élément de la plus grande importance, faisant penser qu'une immunisation antérieure a eu lieu.

ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES UNITES D'HEMODIALYSE

TURNER (G. C.) et BRUCE WHITE (G. B.) (82) étudient la présence de l'antigène Australia dans une unité d'hémodialyse parmi le personnel et les patients.

- Parmi 11 membres du personnel (infirmiers et techniciens) qui eurent une hépatite virale :

. l'antigène fut retrouvé chez 7 sujets sur 9 dont le prélèvement fut fait dans les quinze premiers jours ;

. dans 6 cas, des échantillons de sang furent examinés avant le début de la maladie : un seul contient l'antigène (prélèvement effectué trois jours avant le début de l'hépatite) ; pour les 5 autres, les prélèvements faits entre la 2ème et la 33ème semaine avant l'affection restent négatifs.

Le sérum de 2 héroïnomanes est positif pour la présence de l'antigène.

Il semble exister pour ces auteurs un parallélisme entre l'importance de la maladie et la présence de l'antigène :

. les réactions fortes sont obtenues chez les 2 sujets qui ont la plus forte bilirubinémie ;

. chez 8 malades ayant une bilirubinémie supérieure à 50 mg/l, 7 ont l'antigène Australia, alors que :

. parmi 5 malades ayant une bilirubinémie inférieure à 50 mg/l, un seul est positif.

A noter que les sérums du personnel n'ayant pas d'hépatite sont négatifs quant à la présence de l'antigène Australia.

- Parmi les patients en hémodialyse :

. Sur 17 malades, 9 sont positifs à l'antigène :

- 6 d'entre eux ont une histoire d'hépatite ;
- les 3 autres ont reçu de nombreuses transfusions sanguines. Parmi ceux-ci, 2 transmirent à leurs proches une hépatite.

. 18 sujets en hémodialyse d'un autre hôpital n'ont pas l'antigène.

Les sérums prélevés dans les deux semaines qui suivent le début d'une mononucléose infectieuse chez 20 sujets, ou d'une hépatite infectieuse chez 20 autres sujets, ne contiennent pas l'antigène Australia.

LONDON (W. T.), DIFIGLIA (M.), SUTNICK (A. I.) et BLUMBERG (B. S.) (51) étudient une épidémie d'hépatite dans une unité d'hémodialyse.

Parmi 15 membres du personnel, 6 font une hépatite avec ictère : transaminases SGPT supérieures à 1 000 u Karmen, hépatite caractérisée par une incubation courte, inférieure à huit semaines. Les deux seules personnes testées ont l'antigène Australia.

Parmi les 9 malades, tous font une hépatite anictérique, avec des transaminases n'atteignant pas 1 000 u Karmen. 8 patients ont dans leur sérum l'antigène Australia une ou plusieurs fois.

Pour diagnostiquer l'hépatite :

- l'ictère est présent chez 4 membres du personnel, 2 patients ;
- les transaminases SGPT sont élevées dans 6 hépatites du personnel, 7 hépatites des patients ;
- l'antigène Australia est présent chez 8 patients sur 9, chez les 2 membres du personnel testés.

C'est l'association du dosage des transaminases et de la recherche de l'antigène Australia qui est la méthode de détection de l'hépatite la plus sensible.

	ictère	bilirubine sup. à 10 mg/l	bilirubine directe sup. à 3 mg	SGPT sup. à 50 u/ml	antigène australia positif	antigène + ou SGPT sup. 50 u
Personnel	4/6	6/6	6/6	6/6	2/2	6/6
Patients	1/9	2/9	7/9	7/9	8/9	9/9

Sensibilité comparée des méthodes diagnostiques de l'hépatite dans une unité d'hémodialyse

ANTIGENE AUSTRALIA ET PORTEURS SAINS

L'existence de porteurs sains du virus de l'hépatite fut soupçonnée depuis très longtemps devant l'infestation à partir de certains produits d'origine sanguine.

OKOCHI (K.) et MURAKAMI (S.) (60) retrouvent l'antigène Australia chez environ 1 % des donneurs de sang de Tokyo et la fréquence de l'antigène est comparativement plus élevée chez les hommes de moins de 40 ans.

Age	Hommes nombre	Au +	%	Femmes nombre	Au +	%
0 - 19	440	5	1,14	126	0	
20- 39	3253	45	1,38	711	1	0,14
40 - 59	512	2	0,39	182	1	0,54
60- 65	17	0		5	0	
	4222	52	1,23	1024	2	0,19

Parmi 849 donneurs masculins âgés de 18 à 29 ans, 19 antigènes (2,2 %).

Parmi 5271 flacons de sang délivrés par la Croix-Rouge Japonaise, 68 flacons ont l'antigène Australia (1,19 %). L'anticorps Australia est retrouvé chez 60 sur 3500 transfusés.

GOCKE (D.J.), GREENBERG (H.B.), KAVEY (N.B.) (40) ont testé 2211 flacons de sang : 16 contiennent l'antigène Australia.

- Des 16 malades ayant reçu ce sang :
  - 4 meurent entre le 7ème et le 15ème jour après la transfusion.
  - les 12 restants sont suivis pendant au moins 4 mois :
    . 9 ont une hépatite aiguë :

3 hépatites anictériques,
6 ont l'antigène Australia dans leur sérum ;

. 3 patients n'ont aucune symptomagologie.

L'incidence de l'hépatite est de 75 % chez ces malades recevant du sang antigène Australia positif.

A l'opposé, parmi 75 malades recevant 533 flacons de sang ne contenant pas l'antigène Australia : 4 cas d'hépatite sur 69 survivants. Aucun n'a l'antigène Australia.

L'incidence de l'hépatite est de 5, 8 % chez les receveurs de sang ne contenant pas l'antigène Australia.

Les rapports entre l'hépatite sérique et l'antigène Australia sont directs, le risque d'hépatite étant plus de dix fois supérieur quand on transfuse du sang contenant l'antigène.

GOCKE (D. J.) et KAVEY (N.) recherchent l'antigène Australia chez 1726 donneurs de sang. Chez 8 d'entre eux, ils le mettent en évidence.

- Parmi les 8 receveurs du sang antigène Australia positif :

  . 2 meurent de leur affection antérieure peu de temps après la transfusion ;

  . 4 développent l'antigène Australia : une hépatite clinique et biologique est notée chez 3 d'entre eux ;

  . 2 n'ont aucune symptomatologie : pas de présence d'antigène au 2ème mois et au 4ème mois après transfusion .

- 1 des donneurs - positif pour l'antigène Australia - présente :

  . 15 jours après le don du sang : SGPT : 160 u Karmen
  bilirubine : 6 mg/l
  antigène Australia : +

. au 21ème jour : SGPT : 660 u Karmen,
bilirubine normale,
antigène Australia : négatif.

- Le receveur du sang de ce malade :

. a un antigène le 11ème jour suivant la transfusion,

. le 29ème jour : anorexie et ictère,
SGOT : 300 u Karmen,
bilirubine : 50 mg/l,
présence d'antigène Australia.

. les SGOT vont monter à 1040 u Karmen, la bilirubine à 138 mg/l

. à la 3ème et 4ème semaine de la maladie, l'antigène disparaît.

- 2 autres receveurs de sang antigène Australia positif ne font qu'une atteinte biologique, sans modification clinique.

A l'opposé, ils notent que 3 sujets ayant reçu 238 flacons de sang antigène Australia négatif ne font pas d'hépatite dans les 4 mois suivants.

La transmission de l'hépatite à partir de sang contenant l'antigène Australia est flagrante.

HOLLAND (P. V.) et WALSH (J. H.) (43) recherchent l'antigène Australia chez 64 malades polytransfusés au cours d'une opération à coeur ouvert ; ces patients n'étaient pas porteurs de l'antigène Australia, ni de l'anticorps, avant l'intervention.

Sur les 665 sérums prélevés chez ces 64 malades, qui avaient reçu 18 flacons de sang en moyenne, 32 patients (50 %) eurent une hépatite post-transfusionnelle.

Parmi les 32 hépatitiques :

. 2 sujets sont porteurs de l'anticorps anti-Australia (6 %),

. 4 sujets ont l'antigène Australia (12 %).

Si, parmi les 32 patients polytransfusés aussi, n'ayant pas fait d'hépatite,

on ne retrouve pas l'antigène Australia, par contre on met en évidence chez 4 d'entre eux l'anticorps anti-Australia.

Les auteurs rapportent deux observations :

1°) - Un homme blanc de 55 ans reçut 17 flacons de sang total lors du remplacement d'une mitrale en 1955 ; 10 ans après, il reçoit du sang au cours d'une commissurotomie, l'anticorps anti-Australia est trouvé dans le premier échantillon 10 jours après l'intervention et dans chaque échantillon sérique les 14 semaines suivantes. Le malade eut une hépatite anictérique 10 semaines après l'intervention, date à laquelle son sérum avait l'anticorps à un titre élevé.

2°) - Un blanc de 46 ans est opéré en 1966 et reçoit alors 24 flacons de sang. Au 13ème jour post-opératoire, découverte d'un anticorps Australia, présent pendant les 5 mois suivants. A la 6ème semaine post-opératoire, date à laquelle le taux d'anticorps est élevé, hépatite ictérique brutale avec importante élévation des transaminases.

La présence de l'anticorps anti-Australia n'a pas prévenu l'apparition d'une hépatite transfusionnelle, l'anticorps n'inhibant pas le virus de l'hépatite.

En Italie, S. del PRETE, D. COSTANTINO, et M. DOGLIA (35) retrouvent l'anticorps anti-antigène Australia dans deux sérums parmi 110 sérums polytransfusés.

Dans cette étude portant sur 87 sérums de malades atteints d'hépatite virale aiguë, l'antigène Australia est retrouvé dans 64 % des cas. L'antigène retrouvé dans 2 cas, 3 jours avant l'ictère d'une part et 14 jours avant l'élévation des transaminases, avait permis de porter le diagnostic d'hépatite virale avant toute manifestation clinique.

L'éviction du don du sang des sujets porteurs de l'antigène Australia, dont le caractère infestant est démontré, permettra peut-être une diminution du risque de l'hépatite post-transfusionnelle.

ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ LES SINGES

Dans une étude portant sur 62 chimpanzés en bonne santé apparente, LICHTER (E.A.) (46) trouve l'anticorps anti-Australia chez 3 animaux. Les sérums avec l'anticorps réagissent avec les antigènes des sérums de 5 chimpanzés ; ces anticorps et antigènes ont une réaction d'identité parfaite avec les anticorps et antigènes Australia trouvés chez les gibbons et les hommes.

Des chimpanzés immunisés avec de l'antigène Australia d'origine humaine produisent des anticorps qui ne réagissent pas avec :

200 sérums humains normaux,
16 sérums de néphrite chronique,
16 sérums de fibrose kystique,
16 sérums de maladie de Waldenström.

La recherche de l'an igène Australia est négative chez :

32 babouins,
17 orangs-outangs,
16 singes Rhésus,
8 gibbons,
4 lapins et 4 souris.

La notion de chimpanzés bien portants porteurs de l'antigène Australia sans notion de contage antérieur, est importante pour affirmer le rôle de réservoir de virus qu'on a voulu faire jouer aux singes.

Suivant l'âge des sujets testés, la fréquence de l'antigène Australia est plus élevée chez les gens de moins de 40 ans pour BLUMBERG (24). OKOCHI fait la même constatation chez les donneurs de sang japonais (60). Chez les mongoliens, BLUMBERG et coll. constatent une diminution de la fréquence de l'antigène avec l'âge (22).

Suivant le sexe : dans une étude prospective, dans diverses populations, la prédominance des sujets du sexe masculin fut notée (24) ; même constatation chez les lépreux (21) et chez les donneurs de sang au Japon (60).

La date du prélèvement du sérum par rapport au début de la maladie est pour la majorité des auteurs un élément essentiel de la présence de l'antigène Australia.

Ainsi, GOCKE (41) retrouve l'antigène dans plus de 80 % des cas d'hépatite infectieuse ou sérique, quand le prélèvement est fait dans les 12 premiers jours.

Del PRETE (35) trouve l'antigène dans 93 % des cas les 15 premiers jours et dans seulement 44,5 % des cas après le 21ème jour.

A l'opposé, COSSART (31) ne trouve pas de différence nette : sur 12 prélèvements faits entre le 1er et le 10ème jour, 4 sont positifs ; même pourcentage pour les prélèvements entre le 10ème et le 20ème jour, et, sur 4 prélèvements faits au-delà du 20ème jour, dont 2 après le 30ème jour, il y a 3 antigènes positifs.

Au terme de cette analyse de la littérature, se dégagent plusieurs notions :

1°) - L'antigène Australia est retrouvé par tous les auteurs dans les

hépatites virales aiguës, si sa présence est discutée dans les hépatites infectieuses (l'étude faite à Willowbrook semble la plus significative), l'association de l'antigène Australia et de l'hépatite sérique est admise par tous.

2°) - L'antigène dans l'hépatite aiguë est transitoire, apparaissant avant les premiers signes cliniques et biologiques, il disparaît à la période de convalescence. Il faut noter qu'on n'a pas décrit de réapparition de l'antigène Australia après une période pendant laquelle il n'aurait pas été mis en évidence. C'est la précocité de la positivité de ce test qui lui donne un intérêt accru dans la détection des hépatites.

3°) - L'antigène Australia apparaît aussi bien chez la femme que chez l'homme, même s'il semble pour de nombreux auteurs plus fréquent chez ce dernier.

4°) - L'anticorps anti-Australia n'a jamais été mis en évidence dans le sérum d'un sujet porteur de l'antigène, suggérant que l'individu réagit par la formation de l'antigène ou de l'anticorps.

5°) - L'antigène Australia a été retrouvé dans des affections diverses (mongolisme, lèpre, leucémies), qui ont toutes des lésions hépatiques compatibles avec un processus hépatitique.

6°) - La répartition géographique de l'antigène montre une fréquence élevée dans les zones d'endémie de l'hépatite.

7°) - La présence de l'antigène Australia est compatible dans certaines familles avec un caractère héréditaire autosomique récessif (19).

L'anticorps anti-Australia (53) est une molécule migrant avec les gamma-globulines, précipitée électivement par les sérums anti-gammaglobulines. Seuls certains anticorps peuvent fixer le complément.

Ayant déjà obtenu un antisérum (Anti Au I) en immunisant des lapins avec du sérum de malades porteurs de l'antigène, LEVENE et BLUMBERG immunisent (45) des lapins avec le sérum d'un malade atteint d'une réticulose avec envahissement périphérique ; ils obtiennent un antisérum (Anti Au 2) qui a au moins un caractère commun avec l'anti Au I mais un caractère supplémentaire mis en évidence par les réactions d'identité immunologique.

		AU I		AU 2	
	nombre	positif	%	positif	%
Donneurs de sang	293	0	0	21	7,2
Mongoliens	209	66	31,6	155	74,2
Personnel s'occupant de malades mentaux	114	0	0	60	52,6
Hépatite virale aiguë	58	10	17,2	41	70,7
Thalassémiques polytransfusés	128	9	7	124	96,9

Etude comparative des résultats obtenus avec l'anticorps anti-Au 1 et l'anticorps anti-Au 2

L'anticorps est trouvé chez 25 % des hémophiles polytransfusés et chez environ 3 % des autres malades polytransfusés.

L'anticorps utilisé pour rechercher l'antigène Australia chez nos malades provient d'un hémophile polytransfusé suivi au Centre Départemental de Transfusion Sanguine (Dr VERGOZ). Cet anticorps donne des réactions immunologiques d'identité totale avec un anticorps de référence provenant du Japon.

L'ANTIGENE AUSTRALIA

- Il se colore légèrement avec le noir Soudan, indiquant qu'il contient des lipides.
- Il a une densité spécifique inférieure à 1,21 et il apparaît dans le premier pic au cours de la chromatographie sur colonne Sephadex G 200, indiquant qu'il possède un poids moléculaire élevé.
- Il est remarquablement stable.
- S'il contient des lipides, il est différent des lipo-protéines sériques connues.
- L'extraction lipidique accroît la densité de l'antigène, qui devient égale à 1,27 - 1,28, densité relativement faible pour un virus complet (7).

L'antigène utilisé dans notre série pour la recherche de l'anticorps anti-Australia donne une réaction d'identité immunologique totale avec un antigène de référence provenant du Centre de Transfusion de Rouen.

Persistance de l'antigène Australia de nombreuses années :

ZUCKERMAN et TAYLOR (89) retrouvent l'antigène dans des prélèvements sanguins faits en 1968 chez un porteur sain reconnu tel en 1951 (un receveur mourut 73 jours après la transfusion).

De même, l'antigène Australia est mis en évidence dans un pool de "plasma sec" préparé en 1944, qui avait entraîné une hépatite chez 50 à 60 % des volontaires auxquels on injectait de petites quantités de sérum par voie sous-cutanée.

20 ans de persistance chez un sujet : mise en évidence dans un produit sanguin collecté 25 ans avant. Ces deux faits montrent l'importance d'évincer du don du sang les sujets porteurs de l'antigène Australia.

Transmission placentaire de l'antigène :

En 1951, STOKES, WOLMAN, BLANCHARD et FARQUHAR (75) rapportent des cas d'enfants atteints d'hépatite virale dans les premières semaines de la vie. La transmission à des volontaires d'une hépatite par injection du sang de la mère semble permettre d'affirmer le passage transplacentaire du virus responsable.

LONDON, DIFIGLIA, RODGERS (49) étudient une malade atteinte d'hépatite aiguë qui évolua vers un mode chronique ; la malade fut enceinte et accoucha d'un enfant normal.

L'antigène Australia fut retrouvé dans le sang de la mère pendant les 6 premiers mois de la grossesse ; il était vraisemblablement présent lors de la conception de l'enfant. L'antigène Australia ne fut pas retrouvé dans le sang du bébé à la naissance, ni à un prélèvement 10 semaines plus tard.

L'antigène Australia dans le cas rapporté ne semble pas traverser la barrière placentaire.

METHODES D'ETUDE

Nous avons recherché l'antigène Australia sur tous nos prélèvements au moyen de la méthode d'immuno-diffusion ; certains des sérums furent testés en plus en fixation du complément associée à la recherche d'un pouvoir anti-complémentaire spontané ; des sérums ont été testés aussi en immuno-électro-diffusion et en hémagglutination passive inverse.

Double diffusion en gel d'agarose (technique d'Ouchterlony)

L'anticorps anti-Australia est placé dans le puits central d'une plaque d'agarose, les sérums à tester dans les "puits" périphériques. Antigène et anticorps diffusent dans la plaque pendant 48 heures en chambre humide. Une lecture peut être faite à la 48ème heure par éclairage latéral sur fond noir. On lave les plaques pendant 48 heures en eau physiologique, en eau distillée pendant 12 heures ; après séchage, on les colore par le noir amide.

C'est une méthode de référence, mais peu sensible.

Fixation du complément

Repose sur la mise en évidence de la réaction antigène-anticorps en ajoutant au milieu de la réaction une dose déterminée de complément, et dans un deuxième temps un "système hémolytique" révélateur. Si l'antigène est présent, le complément a été fixé lors de la première réaction, seule persiste la possibilité d'agglutination des hématies et il n'y a pas d'hémolyse.

Les réactifs utilisés sont :

globules rouges de mouton conservés en tampon d'Alsever,
sérum hémolytique de lapin anti-GR de mouton,
complément de bobaye lyophilisé.

Ces réactifs proviennent de l'Institut Pasteur.

Réaction proprement dite : dans une plaque "Linbro", on dispose

- 0,025 ml de sérum à tester à diverses dilutions et décomplémenté,
- 0,025 ml d'anticorps fixant le complément,
- 0,025 ml de complément au titre choisi,
- 0,025 ml de tampon Levine Meyer.

Le tout est mis 1/2 heure à 37°. On ajoute ensuite 0,025 ml d'hématies sensibilisées. La plaque est mise 1/2 heure à l'étuve, puis centrifugation. La réaction est négative en cas de lyse des hématies et positive en cas de culot globulaire.

Un témoin est toujours fait pour vérifier l'absence de pouvoir anti-complémentaire.

Immuno-électro-diffusion (33)

C'est une immuno-diffusion sur plaque de gel d'agarose, placée dans un champ électrique. L'antigène migre vers l'anode, l'anticorps vers la cathode ; il se forme une ligne de précipitation au lieu de rencontre.

Par cette méthode, la lecture de la réaction se fait au bout de 2 heures.

Hémagglutination massive inverse (Cl. ROPARS, Dr ès-sciences)

On prépare l'immunoglobuline gamma G anticorps, que l'on fixe sur des globules rouges par la méthode classique par le chlorure de chrome.

Ces globules rouges sensibilisés sont utilisés pour rechercher l'antigène Australia chez l'homme.

—

Le but de l'étude sur l'antigène Australia entreprise dans le service du Professeur CAROLI à Saint-Antoine (Paris), en collaboration avec le service du Docteur SALMON du Centre Départemental de Transfusion Sanguine, fut de rechercher l'antigène Australia et l'anticorps correspondant chez les malades atteints d'affections hépatiques, et notamment d'hépatite aiguë. Nous avons voulu étudier tout particulièrement les hépatites chroniques, dont le matériel d'étude est important dans ce service.

MATERIEL

Nous avons recherché l'antigène Australia et l'anticorps anti-Australia dans les sérums des malades hospitalisés dans le service du Professeur CAROLI au cours de la période comprise entre le mois de novembre et le mois de février 1970.

Notre étude porte sur 130 malades, qui se répartissent comme suit :

- 37 malades atteints d'hépatite virale aiguë, que nous avons partagés en :
  - . hépatite sérique quand un antécédent récent (inférieur à 6 mois) de transfusion ou d'injections répétées existait à l'interrogatoire (12 cas)
  - . hépatite infectieuse quand une notion de contage ou d'épidémie était retrouvée (13 cas)
  - . hépatite indéterminée dans tous les autres cas (12 cas)
- 27 malades atteints d'hépatite "chronique" ; nous incluons dans ce groupe tous les malades dont l'hépatite évolue depuis plus de 4 mois ; nous essaierons de différencier ces hépatites suivant les données de la clinique, de la biologie et des examens histologiques.
- 44 malades ictériques ayant des affections variées.
- 22 sujets anictériques qui ont des affections soit hépatiques (9), soit diverses (13).

Nous avons aussi testé, dans l'espoir de découvrir un anticorps, 66 membres du service, comprenant quelques médecins et la majorité du personnel infirmier.

RESULTATS GLOBAUX

Recherche de l'anticorps anti-Australia : tous les prélèvements sont négatifs, aussi bien chez les patients que chez les sujets en principe exposés, c'est-à-dire le personnel médical et infirmier.

Recherche de l'antigène Australia - Par immuno-diffusion, nous avons trouvé :
- parmi les hépatites virales aiguës 11 antigènes sur 37 sujets testés, sans différence significative selon les diverses variétés d'hépatite ;
- parmi les hépatites chroniques, l'antigène Australia est présent dans 40,7 % des cas sans différencier les diverses formes.

Parmi le personnel médical et infirmier, aucun antigène ne fut mis en évidence.

Autres affections hépatiques :

Chez 44 sujets ictériques, l'antigène ne fut retrouvé que chez un malade ayant une cirrhose alcoolique et qui reçut plus de dix flacons de sang au cours d'hémorragies digestives dues à une hypertension portale 4 mois auparavant.

Chez 9 autres malades souffrant d'affections hépatiques, nous avons mis en évidence une fois l'antigène Australia chez un malade ayant une maladie de Wilson. Ce patient n'a reçu des injections que 7 ans auparavant, ne présente aucune symptomatologie clinique ou

biologique évocatrice d'une hépatite ; il faut noter qu'il a subi de nombreuses prises de sang pour divers examens biologiques depuis la date de la découverte de la maladie en 1966. Quelques auteurs rapportent des cas de maladie de Wilson où l'antigène Australia est absent ; il ne semble donc pas exister de relation entre cette maladie et la présence de l'antigène.

Il faut noter que, dans cette série, 18 cirrhoses éthyliques ont été testées et qu'elles sont toutes sans antigène, sauf un cas. Ce fait est assez surprenant quand on sait la facilité avec laquelle de tels sujets développent des anticorps multiples.

Parmi les 13 sujets testés souffrant de maladies diverses, aucun antigène ne fut mis en évidence.

—

STATISTIQUE PERSONNELLE

	Nombre de cas	Antigène Australia positif	
Hépatite infectieuse	13	4	
Hépatite sérique	12	4	
Hépatite indéterminée	12	3	
	37	11	29 %
Hépatite "chronique"	27	11	40,7 %
Personnel hospitalier (médecins, infirmières)	66	0	

SUJETS ICTERIQUES : 44

	Nombre	Antigène Australia positif
Hépatite médicamenteuse	1	0
Ictère de la grossesse	2	0
Cirrhose biliaire primitive	7	0
Cholostase intra-hépatique	1	0
Cirrhose	11	1(1)
avec hémochromatose secondaire	3	
Anastomose porto-cave ou splénorénale	6	0
Lithiase du cholédoque	3	0
Papillomatose cholédocienne	1	0
Carcinome :		
. cancer du hile	1	0
. cancer de la papille	2	0
. cancer du pancréas	2	0
. cancer du foie	1	0
. cancer de l'antre gastrique	1	0
. métastases hépatiques	2	0
Processus infectieux :		
. septicémie ictérigène	1	0
Parasite : échinococosse alvéolaire	1	0

SUJETS NON ICTERIQUES : 22

Affections hépatiques		
Cirrhose éthylique	7	0
Hémochromatose primitive°	1	0
Maladie de Wilson	1	1
Autres maladies		
Lithiase vésiculaire	1	0
Ascite	1	0
Pancréatite hémorragique	1	0
Crises douloureuses abdominales cryptogénétiques	1	0
Polyglobulie	1	0
Psoriasis	1	0
Cancer (poumon 1, pancréas 1 rectum 1)	3	0
Argyrisme	1	0
Hyperthyroïdie	1	0
Diarrhée chronique	1	0
Colique néphrétique	1	0

(1) Polytransfusé : plus de 10 flacons de sang total, 4 mois avant la recherche de l'antigène.

ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITE

Hépatite aiguë

La présence de l'antigène Australia parmi les hépatites aiguës ne semble pas en rapport dans notre série avec la gravité de l'affection ; il est positif dans l'observation 14, alors que les transaminases ne sont qu'à 30 mU/ml et négatif dans l'observation 4 où elles sont pourtant à 800 mU/ml ; ce n'est pas non plus chez les sujets qui ont le taux le plus élevé de bilirubine qu'on retrouve l'antigène, mais il faut noter que les sujets porteurs de l'antigène ont une bilirubinémie au moins égale à 60 mg/l.

OBS	age	sexe	orig.	jours après ictère	antigène Australia	bilirubine mg/l	SGPT mU/ml	AML	hépatite variété
1 ABB	28	M	alg.	13	-	88	190		indéterminée
2 AN	65	M	fr.	14	-	39	18		infectieuse
3 AUB	21	F	fr.	2	-	38	200		sérique
4 BAR	38	F	fr.	5	-	60	800	NEGATIF	infectieuse
5 BET	44	M	fr.	20	+				infectieuse
6 BL		F	fr.	2	-	48	67		infectieuse
7 BOU	27	M	tun.	25	-	27	76		sérique
8 BOU	23	M	tun.		-				sérique
9 CAS	16	F	fr.	120	-	8	12		indéterminée
10 CAZ	63	M	fr.	6	+	147	870		sérique
11 CHA	50	M	fr.	70	+	21	175	NEGATIF	sérique
				80	+		175		
				103	+		67	NEGATIF	
12 CHE	23	F	fr.	11	-				indéterminée
13 CON	17	F	fr.	3	-	24	660		infectieuse
14 DAC	25	M	fr.	39	+		30		sérique
15 DAU	71	F	fr.	24	+	61	155		indéterminée
16 DER	33	M	fr.	4	-	67	240		indéterminée
17 DES	78	M	fr.	18	-		200	NEGATIF	infectieuse
18 EM	26	F	fr.	7	+		290		indéterminée
19 ER	49	F	fr.	8	-				indéterminée
20 FAU	56	F	fr.	8	-	123	108		sérique
21 GLA	52	M	fr.	11	+	172	620		infectieuse
				27	-	36	42		

OBS	age	sexe	orig.	jours après ictère	antigène Australia	bilirubine mg/l	SGPT mU/ml	AML	hépatite variété
22 GRE	33	M	fr.	43	+	123	150		infectieuse
				55	-	37	54		
23 GRI	71	M	fr.	7	+	116	300	NEGATIF	indéterminée
24 HUB	19	M	fr.	2	-	182	1320	+1/20	sérique
25 KER	57	F	fr.	10	+	143	60		Infectieuse
				39	-	26	4		
26 LAN	58	M	fr.	5	-	154	300		indéterminée
27 LEC	29	M	fr.	4	-	93	480		infectieuse
28 OSE	63	F	pol.	11	-	224	76		sérique
29 PAP	28	F	fr.	3	-	46	900		infectieuse
30 PEC	20	F	fr.	21	-	280	117		indéterminée
31 PON	25	F	fr.	14	-	34	180		infectieuse
32 RIO	79	F	fr.	16	+	88	290	NEGATIF	sérique
33 SAU	20	M	fr.	6	-	63	220		sérique
34 SEG	37	M	fr.	6	-	151	470		infectieuse
35 TRA	78	F	fr.	18	-	39	18		indéterminée
36 VAN	32	M	fr.	60	-	20	65	NEGATIF	indéterminée
37 VOI	50	M	fr.	17	-	78	310		sérique

Antigène Australia et hépatites virales

- L'absence de taux de bilirubine ou de transaminases pour certaines observations est due à l'absence de dosage la veille, le jour même, ou le lendemain du prélèvement pour la recherche de l'antigène.

- Parmi les observations, la majorité des patients sont d'origine française (fr.) = 33 ;

1 patient est polonais (pol.),

3 malades sont tunisiens (tun.),

1 patient est algérien d'origine (alg.).

- Les recherches d'anticorps antitissus furent toutes négatives, sauf pour l'observation 24 où l'anti-muscle lisse (AML) fut positif.

Présence de l'antigène selon la date de prélèvement

Nous ne retrouvons pas de positivité plus fréquente quand les prélèvements sont faits au cours des dix premiers jours de la maladie.

	nombre de malades	antigène Australia positif
O - 10ème jour	16	3
10e - 20e jour	11	3
20e - 30e jour	5	2
après le 30ème jour	5	3
total ...	37	11

Répartition de l'antigène selon le sexe

Comme nous pouvons le constater (voir tableau), il existe une certaine prédominance de la positivité de l'antigène Australia chez l'homme dans notre série, notion déjà notée par certains auteurs.

Sur 65 malades testés se répartissant entre 33 hommes et 32 femmes, on retrouve l'antigène Australia chez 14 hommes et 9 femmes.

Suivant la maladie considérée, la plus grande fréquence de l'antigène chez l'homme est notée aussi bien dans les hépatites aiguës que dans les hépatites "chroniques".

AFFECTION	malades testés hommes	malades testés femmes	antigène Australia positif hommes	antigène Australia positif femmes
hépatite infectieuse	7	6	3	1
hépatite sérique	8 + 1 (1)	4	3 + 1 (1)	1
hépatite indéterminée	6	6	1	2
	21 + 1 (1)	16	7 + 1 (1)	4
hépatite "chronique"	11	16	6	5
TOTAL ...	32 + 1 (1)	32	13 + 1 (1)	9

(1) Sujet éthylique polytransfusé 4 mois avant la recherche de l'antigène Australia, alors qu'il ne présentait aucun signe d'hépatite virale aiguë.

Répartition des sujets suivant le sexe

DIVERSES METHODES DE RECHERCHE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA

SHULMAN (B. R.) et BARKER (L. F.) (71) ont prôné les premiers l'application de la méthode de fixation du complément pour tester les sérums quant à la présence de l'antigène Australia.

Comparant les deux méthodes de fixation du complément et précipitation sur gel d'agarose chez différents lots d'individus, ils retrouvent

98 % de porteurs de l'antigène par la fixation du complément et seulement 62 % par technique sur gel d'agarose.

	nombre de sujets	nombre d'échantillons	antigène Australia positif (%) gel d'agarose	fixation complément
I	8 ictériques	16	0	100
	29 anictériques	45	7	45
II	112	296	16	59
III	24	38	8	54
IV	130	4000	62	98
V	242	242	0	0

- Le groupe I est composé de soldats qui ont tous été en contact avec la même source d'hépatite à Fort-Belvoir (Virginie). 1 ou 2 échantillons furent testés quand les fonctions hépatiques devinrent anormales.

- Le groupe II comprend des cas d'hépatite épidémique au Ghana ; chez ces malades, du sang fut prélevé au cours de la phase aiguë et de la convalensence.

- Le groupe III comprend des malades atteints d'hépatite post-transfusionnelle, dont les prélèvements furent faits 1 ou 2 fois pendant la période aiguë et la convalescence.

- Quant au groupe IV, il s'agit de volontaires ayant reçu par voie parentérale en 1953-54 divers produits sanguins connus pour transmettre l'hépatite ; chez ces volontaires, du sang est prélevé chaque semaine après le contage.

- Le groupe V comprend des employés d'hôpital en bonne santé.

Cette méthode permettant de détecter non seulement l' "antigène libre", mais aussi l'activité anti-complémentaire des "complexes antigène-anticorps", est de sensibilité plus grande et son utilisation a un avenir prometteur (66).

COSSART (Y.E.) et VAHRMAN (J.) (32), chez 87 malades atteints d'hépatite virale, emploient les méthodes d'Ouchterlony et de déviation du complément pour rechercher l'antigène Australia.

Les résultats sont 43 fois positifs par fixation du complément,
24 fois positifs par immuno-diffusion.

Les auteurs constatent que les sérums ayant un titre élevé en fixation du complément réagissent aussi bien en immuno-diffusion d'Ouchterlony, et 90 % des sérums précipitants en immuno-diffusion ont un titre de fixation du complément supérieur ou égal à 1/64.

Il y a, parmi les porteurs d'antigène Australia, 4,5 hommes pour 1 femme ; parmi les cas négatifs, la population est égale pour les deux sexes.

Les auteurs ne notent pas de différence dans l'emploi des méthodes de recherche suivant la variété de l'hépatite (voir tableau).

	I.H.	S.H.	X.	Total
Positif par gel et complément	16	4	4	24
Positif par complément seul	15	3	1	19
Négatif	35	6	3	44
Total des positifs	47 %	54 %	63 %	49 %

I.H. = hépatite infectieuse
S.H. = hépatite sérique
X. = hépatite indéterminée

La recherche de l'antigène Australia fut effectuée selon diverses méthodes dans certains cas d'hépatite virale aiguë.

La méthode de déviation du complément fut positive dans trois cas (observations 4, 7, 26) où l'immuno-diffusion n'a pas révélé d'antigène

Australia. Il faut remarquer que deux cas (4, 26) ont spontanément un pouvoir anti-complémentaire ; la positivité dans ces cas de la déviation du complément est difficile à interpréter : reflet du pouvoir anticomplémentaire ou présence de l'antigène Australia.

La méthode d'immuno-diffusion dans un champ électrique : pratiquée dans 9 cas d'hépatite aiguë (dont 5 sérums positifs en Ouchterlony, 4 sérums négatifs en Ouchterlony, mais positifs en déviation du complément), l'immuno-électro-diffusion fut positive dans 5 cas, dont 3 réactions fortement positives ;

douteuse dans 3 cas,

négative dans 1 cas, qui est négatif en Ouchterlony.

L'hémagglutination passive fut positive dans 3 des 9 cas testés ; ces 3 cas (21, 23, 26) sont négatifs en immuno-diffusion. Il faut noter que 2 des 3 cas ont été antérieurement positifs par la méthode d'Ouchterlony.

Dans cette série trop succincte, il convient de remarquer la plus grande sensibilité de la déviation du complément, qui est positive dans 3 cas (21, 23, 25) où les sérums sont négatifs en immuno-diffusion, mais ce sont des malades qui furent antérieurement porteurs de l'antigène Australia.

La déviation du complément pourrait peut-être mettre en évidence l'antigène Australia qui est à l'état de complexe antigène-anticorps ou dans un état précurseur ou dégradé ; dans ces cas, la méthode d'immuno-diffusion d'Ouchterlony est négative.

OBS	Dg(1)	Ouchterlony	Hémagglutination passive inverse	Immuno-électro-diffusion	déviation complément	pouv. anti-compl.	Ouchterlony antérieur
4	IH	-			+	+	
5	IH	+	-	+	+	0	
7	SH	-	-	-	+	0	
10	SH	+	-	++	+	0	
11	SH	+	-	++	+	0	
18	X	+	6	±	+	0	
21	IH	-	1/64	±	+	0	+
23	X	-	1/512	+	+	0	+
25	IH	-			+	0	+
26	X	-	1/64	±	+	+	
32	SH	+	-	+++	+	0	

Comparaison entre diverses méthodes de recherche de l'antigène Australia dans quelques cas d'hépatites virales aiguës

(1) IH = hépatite infectieuse HS = hépatite sérique X = hépatite indéterminée

La recherche de l'antigène dans quelques cas d'hépatite chronique (10 cas) suivant différentes méthodes met en évidence (voir tableau).

- 2 cas (W - Y) où l'immuno-diffusion est négative, positifs en déviation du complément, mais 1 des 2 sérums testés a un pouvoir anticomplémentaire spontané.
- L'immuno-électro-diffusion est positive dans 7 cas,
  douteuse dans 1 cas,
  négative dans les 2 seuls cas où l'Ouchterlony est lui aussi négatif.
- L'hémagglutination passive n'est positive que dans 2 cas (K - X) à des taux élevés.

OBS	Ouchterlony	Hémagglutination passive	Immuno-électro-diffusion	Déviation du complément	Pouvoir anti-compl.	Ouchterlony antérieur
D DEP.	+	-	++	+	0	+
I GOB.	+	-	++	+	+	+
J JOU.	+	-	±	+	+	+
K KON.	+	sup 1/512	++	+	+	
O PIZ.	+	-	++	+	+	
P POU.	+	-	++	+	0	+
U THI.	+	-	+	+	0	
W HOC.	-	-	-	+	0	
X COY.	+	1/128	+	+	+	+
Y LEY.	-	-	-	+	+	

Diverses méthodes de recherche de l'antigène Australia dans certaines hépatites chroniques

La déviation du complément fut positive dans 7 autres cas ne présentant aucun signe d'hépatite biologique :

- 3 cirrhoses éthyliques (I, III, VI), dont 2 ont été perfusées (I, III) avec des produits sanguins au cours des 6 mois précédents,
- 1 maladie de Wilson,
- 1 cancer de l'antre gastrique (IV),
- 1 cancer du hile biliaire (VII),
- 1 pancréatite.

Chez 2 de ces patients (I, II), l'antigène Australia fut mis en évidence par immuno-diffusion.

Parmi les 5 patients ayant seulement la déviation du complément positive, 3 ont un pouvoir anticomplémntaire spontané (III, V, VII);après avoir éliminé ces cas dont la positivité est de nature imprécise , il reste 2 cas où la déviation du complément est positive sans pouvoir complémentaire spontané. Un des patients (IV) a reçu des injections 9 mois auparavant ; l'autre patient (VI) n'a pas reçu d'injection, n'a pas été en

rapport avec un hépatitique. Ce cas reste inexpliqué si on donne à la déviation du complément une valeur formelle, ou il faut admettre qu'il s'agisse d'un porteur sain.

OBS.	Ouchterlony	Hémagglutination passive	Immuno-électro-diffusion	Déviation du complément	Pouvoir anti-compl.	Transfusion ou injection
I	+	1/512	++	+	+	oui
II	+	-	+	+	0	en 1963
III	-	1/128	-	+	+	oui
IV	-	+	-	+	-	oui
V	-	-		+	+	
VI	-	-	+	+	0	non
VII	-	-	-	+	+	

En rassemblant tous les résultats, parmi 41 personnes testées, la déviation du complément fut positive sur 13 sérums négatifs en immunodiffusion d'Ouchterlony.

Sur ces 13 sérums :

- 3 proviennent de malades antérieurement positifs en immunodiffusion (21, 23, 25) ;
- 6 ont un pouvoir anticomplémentaire spontané (4, 26, Y, III, V, VII).

Il y a donc 4 malades pour lesquels la déviation du complément met en évidence l'antigène Australia. Parmi ces 4 sujets, un a une hépatite aiguë (7), un autre une hépatite chronique (IV).

ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITES CHRONIQUES

Certaines des observations que nous rapportons parmi les hépatites, chroniques parce qu'elles persistent depuis plus de 4 mois, ont des caractères inflammatoires prédominants : biologiquement, existent une hypergammaglobulinémie (52 g obs. M ; 50 g obs. S ; 18 g obs. A ; 47 g obs. Z), une immuno-électrophorèse avec des signes inflammatoires, des anticorps anti-tissus, notamment l'anti-muscle lisse (1/1000 obs. S ; 1/100 obs. A ; 1/10 obs. M ; 1/100 obs. Z) ; cliniquement, il s'agit d'une affection invalidante. Dans ces 4 observations, les examens histologiques montrent :

Obs. A, biopsie du 25.11.69 :

Sclérose : élargit un peu les espaces portes, quelques néo-vaisseaux.
Hyperplasie kupfférienne avec macrophagie pigmentaire.
Infiltration inflammatoire diffuse.
Architecture lobulaire respectée.
Hépatocytes : cytolyse ; atrophie ; quelques corps de Councilman.
Pas de stéatose.

Obs. M, biopsie : 12.69

Sclérose : petites plages de topographie porte.
Infiltration inflammatoire diffuse, importante dans les espaces portes.
Hépatocytes : cytolyse assez importante.

Obs. S, biopsie : 4.68

Sclérose importante.
Infiltration inflammatoire importante.
Architecture lobulaire dissociée.
Hépatocytes : lésions intenses, atrophie, hyperplasie.
Stéatose : 10 %.

Obs. S, biopsie : 6.68

Sclérose réduite.
Infiltration inflammatoire réduite.
Hépatocytes : cytoplasme clarifié, quelques images d'hyperplasie.
Stéatose : 50 %.

Obs. Z, biopsie : 5.69

Sclérose intense sans néo-vaisseaux.
Infiltration inflammatoire nette, prédominant dans la sclérose.
Architecture lobulaire très dissociée.

Ces 4 observations ont toutes une infiltration inflammatoire histologique ; dans les 4 cas, le début de l'affection fut insidieux et l'ictère est découvert en même temps que l'hépatomégalie.

Chez ces malades, que l'on peut rapprocher des hépatites lupoïdes, la recherche de l'antigène Australia fut négative.

A côté de ces formes très inflammatoires, il existe des formes d'évolution plus cirrhogène, dont l'issue fatale est quasi certaine. De ces hépatites, on peut rapprocher les observations : C, E, F, K, P, W, X, Y.

Le début de l'affection a parfois été marqué par un épisode d'hépatite virale aiguë (E, K, P, X, Y), remontant parfois à plusieurs années : 7 ans dans les trois premières observations ; ailleurs, le début est insidieux (C, F, W).

L'évolution se fait soit d'une seule tenue depuis l'épisode de début (X, W, F, C), soit après un intervalle libre parfois très long (P, K, E).

Cliniquement, l'état général est toujours très altéré, entraînant parfois une impotence fonctionnelle totale (C). A l'examen, on trouve en règle une hépatomégalie, une ascite ou des oedèmes.

Biologiquement, si l'électrophorèse ne montre pas d'importante hypergammaglobulinémie, par contre l'immuno-électrophorèse montre des

signes d'atteinte cellulaire hépatique et l'alpha-lipoprotéine est constamment diminuée. L'histologie met en évidence :

Obs. C, biopsie : 9.68

Sclérose importante périlobulaire.
Hyperplasie kupfférienne.
Petit infiltrat inflammatoire dans la sclérose.
Dissociation des travées du parenchyme.
Hépatocytes : altérations assez importantes.
Stéatose : 30 %.

Obs. C, biopsie : 1.69

Limitation de la sclérose.
Infiltration inflammatoire très riche.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : peu d'altération dans certaines zones, atrophie ailleurs.

Obs. K, biopsie : 12.69

Sclérose cirrhogène avec quelques néo-canaux et quelques néo-vaisseaux.
Infiltration inflammatoire relativement modérée.
Architecture lobulaire dissociée.
Hépatocytes : cytolyse ; atrophie et hyperplasie.
Stéatose : 5 %.
Ictère tissulaire assez important.

Obs. P, biopsie : 10.68

Trame kupfférienne normale.
Pas d'infiltration inflammatoire.
Architecture lobulaire normale.
Hépatocytes normaux.

biopsie : 3.69

Sclérose en plages.
Hyperplasie kupfférienne modérée.
Infiltration inflammatoire modérée.
Hépatocytes normaux.

biopsie : 12.69

Sclérose péri-nodulaire.
Hyperplasie kupfférienne très importante.
Infiltration inflammatoire importante.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : cytolyse marquée, atrophie.

Obs. W, biopsie : 6.69

Sclérose notable.
Hyperplasie kupfférienne diffuse.
Infiltration inflammatoire importante.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : lésions assez intenses ; clarification cytoplasmique.

biopsie : 11.69

Sclérose notable.
Hyperplasie kupfférienne.
Infiltration inflammatoire importante.
Architecture dissociée.

biopsie : 12.69

Importante sclérose avec néo-canaux et néo-vaisseaux.
Hyperplasie kupfférienne.
Infiltration inflammatoire légèrement moindre.
Architecture dissociée.
Hépatocytes moins altérés.

Obs. X, biopsie : 10.69

Sclérose de topographie porte avec néo-canaux et néo-vaisseaux.
Hyperplasie kupfférienne.
Importante infiltration inflammatoire diffuse, débordant largement dans le parenchyme.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : hyperplasie rare, cytolyse marquée.

biopsie : 12.69

Sclérose plus large et plus diffuse.
Hyperplasie kupfférienne.
Infiltration inflammatoire plus diffuse et plus importante, débordant dans le parenchyme.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : importantes lésions d'hyperplasie et de cytolyse.

Obs. Y, biopsie d: 1.70

Sclérose assez importante et extensive.
Infiltration inflammatoire modérée.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : quelques lésions d'hyperplasie et d'atrophie.

Parmi ces observations, on trouve 5 porteurs de l'antigène Australia (C, E, K, P, X) ; dans ces cas, l'infiltration inflammatoire

histologique varie : minime dans l'observation P où elle deviendra importante, modérée dans l'observation K, elle est riche dans l'observation X. Il n'y a pas de différence histologique dans les formes avec ou sans antigène Australia, mais il convient de remarquer que l'antigène fut trouvé 4 fois sur 5 observations, dans des cas où le début de l'affection avait pris un mode d'hépatite virale aiguë.

Des observations restantes, nous isolerons celles qui semblent n'être que des hépatites persistantes ou prolongées, dont la symptomatologie est dominée par une élévation du taux des transaminases, l'absence d'hypergammaglobulinémie à l'électrophorène des protides. L'état général chez ces malades est en règle satisfaisant. L'histologie de ces cas montre :

Observation B, biopsie : 11.69

Sclérose en petits placards mal limités.
Hyperplasie kupfférienne.
Infiltration inflammatoire assez importante, débordant dans le parenchyme.
Hépatocytes : cytolyse importante et hyperplasie.

Obs. G, biopsie : 12.69

Aucune sclérose.
Quelques éléments de la trame kupfférienne hyperplasiés.
Infiltration inflammatoire presque nulle.
Architecture conservée.
Pas d'altération des hépatocytes.
Stéatose : 15 %.

Obs. H, biopsie : 1.68

Sclérose peu importante en petits foyers disséminés.
Infiltration inflammatoire en foyers.
Hépatocytes : quelques figures de cytolyse.
Stéatose : 20 %.

Obs. L, biopsie : 11.70

Sclérose de topographie porte avec expansion interlobulaire.
Hyperplasie kupfférienne assez diffuse.

Infiltration inflammatoire notable dans la sclérose, ne débordant pas dans le parenchyme.
Architecture dissociée.
Hépatocytes de taille irrégulière, avec inégalité nucléaire.
Stéatose : 20 %.
Assez important ictère tissulaire.

Obs. N, biopsie : 1.70
Architecture dissociée.
Hépatocytes : atrophie centro-lobulaire.
Très important ictère tissulaire.

Obs. Q, biopsie : 2.70
Pas de sclérose.
Trame kupfférienne normale.
Infiltration cellulaire modérée dans les espaces portes.
Minimes altérations des hépatocytes.

Obs. R, biopsie : 10.69
Sclérose en plages assez larges de topographie porte.
Importante infiltration inflammatoire, débordant dans le parenchyme.
Architecture dissociée.
Lésions hépatocytaires de cytolyse et d'atrophie.
Stéatose : 50 %.

Obs. T, biopsie : 10.69
Sclérose en petites plages disséminées.
Hyperplasie kupfférienne assez diffuse avec macrophagie pigmentaire.
Infiltration inflammatoire assez diffuse.
Architecture dissociée.
Lésions hépatocytaires importantes et diffuses de cytolyse et d'atrophie.
Important ictère tissulaire.

Obs. V, biopsie : 3.70
Sclérose en plages multiples avec néo-canaux et néo-vaisseaux.
Infiltration inflammatoire importante.
Architecture dissociée.
Hépatocytes : atrophie, et surtout hyperplasie diffuse.
Stéatose : 5 %.

Certains de ces malades sont entrés dans leur maladie suivant un mode aigu de type hépatite virale : obs. B, H, T, V, Q, R ; d'autres

ont un début plus progressif : obs. G, N, L. Parmi ces observations, il y a quelques cas qui guériront très vraisemblablement complètement, avec restitution complète du parenchyme hépatique : obs. B, Q. Pour d'autres, le pronostic à distance est vraisemblablement mauvais : obs. L, R, T. Dans toutes ces observations, l'antigène Australia ne fut pas retrouvé.

Tout à fait à part sont mises les observations où nous avons retrouvé l'antigène Australia. Cliniquement en effet, ces malades ne ressentent aucun trouble, vaquent normalement à leurs occupations. Le début de l'affection se fait dans tous les cas selon un mode aigu à type d'hépatite virale aiguë ; l'évolution est marquée par la persistance d'une élévation des transaminases sériques dont le taux reste supérieur à la normale sans atteindre des valeurs très importantes. Certains de ces malades, suivis depuis quelques années, n'ont pas eu d'évolution très défavorable rapidement. Ces patients qui sont trouvés actuellement porteurs de l'antigène Australia ont très vraisemblablement toujours eu cet antigène ; ils n'ont pas pour autant développé d'anticorps, ni anti-tissus, ni anti-Australia.

L'histologie de ces formes met en évidence très peu de lésions, notamment une conservation constante de l'architecture lobulaire ; s'il existe souvent une infiltration inflammatoire, elle reste modérée ; on constate que ce sont les foies les moins atteints histologiquement qui sont les plus fréquemment positifs pour l'antigène Australia.

<u>Obs. D, biopsie : 10.66</u>

Quelques petits foyers de sclérose très minimes.
Réaction inflammatoire très diffuse.
Architecture conservée.
Quelques lésions hépatocytaires.

biopsie : 1.67
Très minime sclérose.
Infiltration inflammatoire très modérée.
Architecture conservée.
Hépatocytes : noyaux normaux, cytoplasmes peu altérés.
Stéatose : 2 %.

Obs. I, biopsie : 11.69
Sclérose peu importante.
Hyperplasie kupfférienne très discrète.
Infiltration inflammatoire minime.
Architecture conservée.
Hépatocytes : quelques figures de cytolyse.
Stéatose : 10 %.

Obs. J, biopsie : 1.70
Hyperplasie kupfférienne modérée.
Infiltration inflammatoire peu importante.
Architecture conservée.
Hépatocytes : quelques figures de cytolyse, hyperplasie peu intense.
Stéatose : 2 %.

Obs. O, biopsie : 10.69
Quelques foyers de sclérose.
Hyperplasie kupfférienne intense, avec macrophagie pigmentaire.
Infiltration inflammatoire diffuse et importante.
Architecture conservée.
Hépatocytes : cytolyse disséminée, hyperplasie très fréquente.

Obs. U, biopsie : 11.67
Aucune sclérose.
Importante hyperplasie kupfférienne avec macrophagie.
Infiltration inflammatoire diffuse, mais modérée.
Architecture conservée.
Hépatocytes : hyperplasie importante, cytolyse modérée.
Stéatose : 5 %.
Ictère tissulaire assez important.
biopsie : 2.68
Hyperplasie kupfférienne modérée.
Infiltration inflammatoire modérée, limitée aux espaces portes.
Hépatocytes : hyperplasie modérée.
biopsie : 10.68
Hyperplasie kupfférienne modérée.
Infiltration inflammatoire très diffuse, très marquée dans les espaces portes.

Hépatocytes : discrète cytolyse.

biopsie : 1.69

Sclérose limitée aux espaces portes.
Hyperplasie kupfférienne discrète.
Infiltration inflammatoire modérée.
Hépatocytes : peu de lésions.

biopsie : 12.69

Hyperplasie kupfférienne modérée.
Infiltration inflammatoire diffuse, peu intense.
Architecture dissociée en périphérie du lobule.
Hépatocytes : clarification du cytoplasme et quelques figures de cytolyse.

Il semble, dans notre série, que l'antigène Australia est absent des formes très inflammatoires qui se rapprocheraient de l'hépatite chronique active dans sa forme lupoïde ; on retrouve l'antigène dans les formes cirrhotiques, notamment quand le début de la maladie s'est fait selon un mode aigu d'hépatite virale ; si on trouve peu ou pas d'antigène dans les formes d'hépatite traînante, on le met très fréquemment en évidence dans des formes caractérisées par : un début aigu, une absence de lésions histologiques importantes, un bon état général. Ceci peut faire penser que, si la formation de l'antigène n'est pas un mode de guérison, elle ne l'entraverait pas. Mais l'évolution à longue échéance de ces malades porteurs de l'antigène Australia est encore totalement méconnue.

—

RELATIONS DE L'ANTIGENE AUSTRALIA AVEC L'IMMUNO-ELECTROPHORESE ET AVEC LES ANTICORPS ANTI-TISSUS

Antigène Australia et immuno-électrophorèse dans les hépatites aiguës

Nous avons pratiqué chez 21 de nos malades atteints d'hépatite virale aiguë 26 immuno-électrophorèses, dont :

- 8 immuno-électrophorèses chez 6 patients porteurs de l'antigène Australia,
- 18 immuno-électrophorèses chez 15 patients sans l'antigène.

Les modifications suivant les protéines sériques sont les suivantes :

		Australia positif	Australia négatif
Zone de l'albumine			
Albumine	nettement diminuée		3 fois
	diminuée	5 fois	6 fois
	à peine diminuée	1 fois	3 fois
	normale	2 fois	6 fois
Zone de mobilité alpha			
- Alpha I antitrypsine			
	normale	2 fois	4 fois
	à peine augmentée	3 fois	6 fois
	augmentée	3 fois	7 fois
- Alpha lipoprotéine			
	absente		2 fois
	nettement diminuée	2 fois	6 fois
	diminuée	2 fois	2 fois
	à peine diminuée		3 fois
	normale	4 fois	4 fois
	à peine augmentée		1 fois

	Australia positif	Australia négatif
- Alpha 2 macroglobuline		
nettement diminuée	1 fois	1 fois
diminuée	1 fois	3 fois
à peine diminuée	1 fois	3 fois
normale	4 fois	9 fois
à peine augmentée	1 fois	1 fois
augmentée		1 fois
- Haptoglobine		
nettement diminuée	2 fois	3 fois
diminuée	2 fois	3 fois
à peine diminuée	2 fois	4 fois
normale	1 fois	3 fois
à peine augmentée		2 fois
augmentée	1 fois	1 fois
nettement augmentée		2 fois
Zone de mobilité béta		
- Transferrine		
diminuée	3 fois	3 fois
à peine diminuée		5 fois
normale	5 fois	9 fois
- Béta I A, béta I C globuline		
nettement diminuée		3 fois
diminuée	1 fois	2 fois
à peine diminuée	1 fois	6 fois
normale	5 fois	6 fois
augmentée	1 fois	1 fois
- Béta lipoprotéine		
nettement diminuée		2 fois
normale	2 fois	7 fois
à peine augmentée	4 fois	3 fois
augmentée	2 fois	6 fois
Zone de mobilité gamma		
- Ig A		
nettement augmentée	4 fois	3 fois
augmentée	4 fois	10 fois
à peine augmentée		1 fois
normale		3 fois
diminuée		1 fois

	Australia positif	Australia négatif
- IgM		
très fortement augmentée		3 fois
nettement augmentée	1 fois	7 fois
augmentée	6 fois	5 fois
à peine augmentée		1 fois
normale	1 fois	2 fois
- IgG		
très fortement augmentée		2 fois
nettement augmentée	6 fois	5 fois
augmentée	2 fois	7 fois
à peine augmentée		1 fois
normale		3 fois

Au terme de cette analyse, nous pouvons conclure que l'immuno-électrophorèse des hépatites virales aiguës ne diffère pas suivant qu'existe ou non l'antigène Australia.

Antigène Australia et immuno-électrophorèse dans les hépatites chroniques

Nous avons pratiqué chez 24 de nos malades atteints d'hépatite "chronique" 35 immunoélectrophorèses dont l'analyse selon chaque protéine sérique révèle :

Zone de l'albumine

Sur 32 immuno, dont 11 faites chez 8 porteurs de l'antigène,
21 faites chez 14 patients sans antigène.

	Australia positif	Australia négatif
L'albumine est :		
nettement diminuée		7 fois
diminuée	5 fois	7 fois
à peine diminuée	4 fois	3 fois
normale	2 fois	4 fois

Zone de mobilité alpha

- Alpha I antitrypsine

Sur 32 immuno, dont 11 faites chez 9 porteurs de l'antigène,
21 faites chez 14 patients sans l'antigène.

	Australia positif	Australia négatif
à peine diminuée	1 fois	
normale	6 fois	10 fois
faiblement augmentée	2 fois	7 fois
augmentée	2 fois	4 fois

- Alpha lipoprotéine

Sur 29 immuno, dont 11 faites chez 8 porteurs de l'antigène,
18 faites chez 12 patients sans l'antigène.

nettement diminuée	2 fois	2 fois
diminuée	1 fois	8 fois
à peine diminuée	1 fois	
normale	7 fois	8 fois

- Alpha 2 macroglobuline

Sur 33 immuno, dont 10 faites chez 7 porteurs de l'antigène,
23 faites chez 15 patients sans l'antigène.

Cette protéine est :

diminuée	1 fois	1 fois
à peine diminuée		1 fois
normale	7 fois	15 fois
à peine augmentée	1 fois	2 fois
augmentée	1 fois	4 fois

- Haptoglobine

Sur 31 immuno, dont 10 faites chez 7 porteurs de l'antigène,
21 faites chez des patients sans l'antigène.

Cette protéine est :

nettement diminuée	1 fois	4 fois
diminuée	2 fois	4 fois
à peine diminuée		4 fois
normale	4 fois	3 fois
à peine augmentée	1 fois	4 fois
augmentée	2 fois	2 fois

Zone de mobilité béta

- Transferrine

Sur 30 immuno, dont 11 faites chez 8 porteurs de l'antigène,
19 faites chez des patients sans l'antigène.

Cette protéine est :	Australia positif	Australia négatif
nettement diminuée		1 fois
diminuée	4 fois	2 fois
à peine diminuée	2 fois	5 fois
normale	5 fois	11 fois

- Béta I A, I C globuline

Sur 30 immuno, dont 11 faites chez 8 porteurs de l'antigène,
19 faites chez 13 patients sans l'antigène.

Cette protéine est :		
diminuée	6 fois	8 fois
à peine diminuée	1 fois	5 fois
normale	4 fois	3 fois
à peine augmentée		2 fois
augmentée		1 fois

- Béta lipoprotéine

Sur 32 immuno, dont 12 faites chez 8 porteurs de l'antigène,
20 faites chez 14 patients sans l'antigène.

Cette protéine est :		
nettement diminuée		1 fois
diminuée		2 fois
à peine diminuée	2 fois	1 fois
normale	8 fois	8 fois
à peine augmentée	1 fois	4 fois
augmentée	1 fois	4 fois

Zone de mobilité gamma

Sur 35 immuno, dont 12 faites chez 9 porteurs de l'antigène,
23 faites chez 15 patients sans l'antigène.

- I g A est :

très fortement augmentée	1 fois	2 fois
nettement augmentée	3 fois	7 fois
augmentée	1 fois	10 fois

	Australia positif	Australia négatif
à peine augmentée	4 fois	1 fois
normale	3 fois	1 fois
diminuée		2 fois
- Ig G est :		
très fortement augmentée	1 fois	4 fois
nettement augmentée	3 fois	10 fois
augmentée	1 fois	6 fois
à peine augmentée	5 fois	2 fois
normale	2 fois	
diminuée		1 fois
- Ig M est :		
très fortement augmentée	1 fois	1 fois
nettement augmentée	1 fois	5 fois
augmentée		7 fois
à peine augmentée	4 fois	4 fois
normale	6 fois	4 fois
diminuée		2 fois

Au terme de cette étude, nous pouvons dire que l'immuno-électrophorèse du sujet porteur de l'antigène Australia et atteint d'hépatite "chronique" est marquée par :

une albumine diminuée,
l'alpha I antitrypsine normale,
l'alpha 2 macroglobuline normale,
l'haptoglobine normale,
la transferrine à peine diminuée,
la béta I A, béta I C globuline à peine diminuée,
la béta lipoprotéine normale,
les immuno-globulines augmentées pour l'Ig A et l'IgG, normales pour l'Ig M.

Les modifications immuno-électrophorétiques sont donc minimes et approximativement semblables chez les sujets porteurs ou non de l'antigène Australia.

Antigène Australia et anticorps anti-tissus

Dans une étude portant sur la présence des anticorps anti-tissus et notamment de l'anticorps anti-muscle lisse (AML) chez les malades ayant une hépatite, WRIGHT (84) rapporte :

- 19 cas d'hépatite virale aiguë ayant un AML (24 %) souvent transitoire ;
- parmi 13 cas d'hépatite virale prolongée, il note :
  . 2 anti-muscle lisse,
  . 6 patients porteurs de l'antigène Australia ;
- chez 15 malades ayant une hépatite subaiguë évoluant vers la cirrhose,
  . 9 ont un anti-muscle lisse à un titre très élevé,
  . 1 seul de ces malades a l'antigène Australia,
  . à l'opposé, il y a 3 porteurs de l'antigène chez les 6 malades sans anticorps AML.
- chez 23 malades atteints d'hépatite chronique active, 6 fois l'antigène Australia fut retrouvé. Parmi les 17 restants, 10 ont un anticorps anti-muscle lisse. Chez aucun des malades testés coexiste l'antigène Australia et l'anticorps anti-muscle lisse.

Nous avons pratiqué chez 20 de nos 27 malades atteints d'hépatite chronique (plus de 4 mois d'évolution) une ou plusieurs recherches d'anticorps anti-tissus.

- Chez 5 patients, un anticorps anti-muscle lisse fut trouvé par immuno-fluorescence à un titre élevé : 1/100 obs. A ; 1/100 obs. L ; 1/1000 obs. S ; 1/50 obs. W. Ces patients ne sont pas porteurs de l'antigène Australia recherché par immunodiffusion.

- Chez 7 malades porteurs de l'antigène Australia, la recherche des anticorps anti-tissus fut négative (anticorps anti-noyau ; anticorps anti-estomac ; anticorps anti-muscle lisse).

- Chez 2 malades porteurs de l'antigène (obs. E et X), on note l'absence d'anticorps anti-muscle lisse, mais la présence d'un anticorps anti-estomac au titre 1/10.

- 2 patients (obs. T et V) possèdent un anticorps anti-estomac sans avoir l'antigène Australia.

- Enfin, 3 malades (obs. B, G, Y) ne possèdent pas l'antigène Australia, ni un anticorps anti-tissus.

Dans une seule de nos observations (obs. U), nous trouvons ensemble l'antigène Australia et les anticorps anti-tissus ; on peut penser que les capacités immunitaires des patients atteints d'hépatite chronique sont orientées soit vers la formation d'antigène Australia, soit vers la formation d'anticorps anti-tissus ; il peut ainsi s'agir de maladies immunologiquement différentes, hypothèse qui demande confirmation par étude de nouveaux malades.

Dans les hépatites aiguës que nous rapportons, nous avons pratiqué chez 8 patients une recherche d'anticorps anti-tissus :

- 1 seul malade (obs. 24) a un anticorps AML positif au 1/20, et pas l'antigène Australia ;
- parmi les 7 autres, dont 3 antigènes Australia positifs (11, 23, 32), et 4 antigènes négatifs (4, 8, 34, 36),

il n'existe pas d'anticorps anti-tissus.

Dans l'hépatite aiguë aussi la formation soit d'antigène Australia, soit d'anticorps anti-tissus, semble se confirmer, mais les cas rapportés sont trop peu nombreux.

OBS.	Ouchterlony	Dév. du complément	AML	Anti-noyau	Anti-estomac	
A BLA.	-		+1/100	-		
B BOU.	-		-	-		11.69
			-	-		2.70
C BRO.	+ 10.69		-	-		1.69
	+ 11.69		-	-		10.69
D DEP	+ 10.69		-	-		
	+ 3.70	+	-	-		
E DJE.	+		-	-	+ 1/10	
G FEN.	-		-	-		
H FON.	-		-	-		12.68
			-	-		7.69
I GOB.	+	+	-	-		
J JOU.	+	+	-	-		
K KON.	+	+	-	-		
L LEA.	-		+ 1/100	-		
O PIZ.	+	+	-	-		
P POU.	+	+	-	-		4.69
			-	-		11.69
S SZA.	-		+ 1/1000	+ 1/500		1.69
			+ 1/500	+ 1/500		11.69
T SZE.	-		-	-	+1/10	
U THI.	+	+	+ 1/20	-		10.68
W HOC.	-	+	+ 1/50		+ 1/50	2.70
X COY.	+	+	-	-	+ 1/10	
Y LEY.	-	+	-	-		
AA QUE.	+		-	-	-	3.70

Répartition de l'antigène Australia et des anticorps anti-tissus dans les "hépatites chroniques"

Antigène Australia, microscopie électronique et immuno-fluorescence.

- Les premiers, BAYER, BLUMBERG et WERNER étudient en microscopie électronique les sérums de 5 sujets porteurs de l'antigène Australia(8). Ils mettent en évidence des particules de 190 à 210 Å de diamètre, particules qui semblent être composées de "sous-unités" de 30 Å de diamètre ; dans plusieurs de ces particules, un "noyau" est observé. Existent aussi des particules allongées de même diamètre (180 - 210 Å) d'une longueur de 500 à 2 300 Å.

Dans les sérums de contrôle, il n'existe pas de telles particules.

L'aggrégation des particules par un antisérum spécifique suggère que, sur ces particules, existent des sites antigéniques.

- Etudiant les sérums d'un porteur sain d'hépatite et de drogués ayant fait une hépatite, ZUCKERMAN retrouve des complexes antigène-anticorps dont le principal constituant antigénique est une particule sphérique de 200 Å de diamètre environ ; il existe aussi des formes "tubulaires" ayant souvent à leurs extrémités des particules sphériques.

L'anticorps spécifique fluorescent réagit avec un antigène localisé dans ou sur le noyau des hépatocytes chez 4 patients atteints d'une hépatite virale et porteurs de l'antigène Australia.

- Chez 9 malades, dont 4 ont une hépatite virale (2 hépatites infectieuses aiguës, une post-transfusionnelle, une hépatite chronique anictérique), tous porteurs de l'antigène Australia, MILLMAN, ZAVATONE, GERSTLEY, BLUMBERG (56), trouvent des granules discrètement fluorescents à l'intérieur ou sur les noyaux de presque toutes les cellules hépatiques dans les cas d'hépatite uniquement. Ces granules sont ronds, homogènes, bien

limités et au nombre variant de un seul à une trentaine par noyau. Occasionnellement, des granules fluorescents sont vus dans le cytoplasme des cellules dont le noyau est rompu.

L'examen d'autres tissus : rein, jéjunum et ganglion lymphatique mésentérique chez un malade porteur d'une néphrite chronique et d'une hépatite chronique anictérique, moelle sternale obtenue chez 17 mongoliens dont 14 ont l'antigène Australia et une hépatite chronique anictérique, ne montre aucune image fluorescente.

- L'examen électronique d'un mélange de sérum contenant l'antigène Australia et d'un sérum ayant l'anticorps anti-Australia a révélé à HIRSCHMAN, SHULMAN, BARKER et SMITH (42) des aggrégats de particules de 20 Å de diamètre. Ces particules sont morphologiquement strictement semblables, qu'elles proviennent de malades atteints d'hépatite infectieuse ou sérique, de chimpanzés ou de gibbons. Les sérums de contrôle ne contiennent aucune particule.

- ALMEIDA et WATERSON (3) examinent au microscope électronique le sérum de trois malades : chez un porteur sain existent des particules sphériques et tubulées quand on ajoute un sérum de lapin anti-Australia, il y a aggrégation des particules et des molécules d'anticorps attachées sur l'antigène Australia sont visibles.

Dans un cas d'hépatite chronique, il existe un excès d'antigène : des particules d'antigène libres sont retrouvées en dehors des complexes antigène-anticorps.

Le troisième cas dont l'évolution fut fulminante a montré au microscope électronique un excès d'anticorps. L'absence de formes tubulées suggère que les particules sphériques sont une forme immature de l'antigène.

- ZUCKERMAN, TAYLOR et ALMEIDA (90) examinent le sérum d'un malade atteint d'une hépatite chronique active, n'ayant pas l'antigène Australia, mais dont le sérum a une activité anti-complémentaire. Ils trouvent des particules d'aspect viral dont les caractères sont ceux des virus du groupe coronavirus.

- Tout récemment, NOWOSLAWSKI et coll. (59) ont employé l'immuno-fluorescence sur des prélèvements autopsiques de foie de 6 patients porteurs de l'antigène Australia et atteints de maladies lymphoïdes. Ils observent une fluorescence spécifique dans le noyau et/ou dans le cytoplasme des cellules du parenchyme hépatique. Des aggrégats de particules de 20 Å de diamètre sont identifiés dans les noyaux de ces malades. Ces particules sont morphologiquement semblables aux particules précipitant dans les sérums des malades porteurs de l'antigène Australia sous l'action d'un anticorps anti-Australia. Chez 6 malades ayant les mêmes affections, ces particules ne sont pas retrouvées. Ces patients n'ont pas l'antigène Australia.

Pour notre part, nous avons étudié en immuno-fluorescence 3 biopsies du foie :

- 1 provenant d'une hépatite virale (obs. II),
- 2 à un mois d'intervalle provenant d'un patient atteint d'une hépatite chronique.

Chez ces deux patients porteurs de l'antigène Australia à plusieurs examens successifs, une étude en immuno-fluorescence fut pratiquée sur des coupes de foie dont les prélèvements furent faits par voie per-cutanée.

La technique d'immuno-fluorescence (Dr J. Cl. HOMBERG) comprend deux temps : action d'un anticorps anti-Australia gamma G provenant d'un hémophile et action secondaire d'une antiglobuline anti-gamma G

humaine fluorescente diluée au 1/60ème, titre efficace de cette antiglobuline. Cet examen met en évidence des particules fluorescentes sur les coupes examinées. La répartition générale des particules dans les fragments biopsiques est variable :

. tantôt présents dans presque toutes les cellules,

. tantôt localisés à une zone, alors que le reste du parenchyme ne montre aucune fluorescence.

Leur localisation à l'intérieur de la cellule hépatique est intracytoplasmique. Leur nombre à l'intérieur de chaque cellule est très variable, allant d'un seul granule fluorescent à plusieurs, jusqu'à une quinzaine, ces granules sont toujours séparés dans le cytoplasme cellulaire. Leur taille est très variable : allant de la limite de la visibilité, taille d'une mitochondrie jusqu'à la taille d'un nucléole.

Des biopsies témoins de sujets atteints d'hépatite et n'ayant pas l'antigène n'ont pas montré de fluorescence.

L'interprétation de ces images est difficile. Notre expérience est trop limitée pour affirmer la relation certaine avec l'antigène Australia, et même avec l'hépatite virale. D'autres études sont actuellement en cours pour confirmer ces premiers résultats, affirmer le siège intra-cytoplasmique de ces granules, ce qui ne correspond guère aux descriptions faites par les différents auteurs ; il faut noter que des auteurs polonais rapportent des localisations intra-cytoplasmiques dans des cellules où le noyau est rompu.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA

L'association de l'antigène Australia à l'hépatite virale aiguë ou chronique, son absence dans les autres affections hépatiques, nous font penser que la recherche de l'antigène Australia prend place parmi les examens à pratiquer devant un ictère de diagnostic difficile.

En effet, à côté des nombreux examens, il existe des examens de grande valeur, et nous pensons tout particulièrement au temps d'apparition de la B. S. P. dans la bile, fait dans des conditions bien précises : débit biliaire suffisant; cet examen permet à coup sûr d'affirmer l'absence d'obstacle quand il est normal, de même la positivité de l'antigène Australia devrait permettre d'affirmer l'origine hépatitique d'un ictère. Nous rapportons deux observations illustrant l'intérêt diagnostique de la positivité de ce test.

OBSERVATION N° 5

BET., 44 ans, sexe masculin.

- Traumatisme crânien en 1950.
- Habitudes : fume un paquet de cigarettes par jour,
  boit 1/2 litre de vin par jour.
- Août 1969 : douleurs épigastriques, variables, sans horaire, sans fièvre, sans ictère, gêne respiratoire. R. V. B. : calculs vésiculaires.
- Retour de vacances : amaigrissement de 16 kg. Les douleurs augmentent en fréquence et en intensité.
- Fin novembre : intolérance gastrique ; crise douloureuse abdominale très intense, calmée par Spasfon I. V.
- Ictère le 4ème jour.

9.12.69 : S.G.P.T. : 940 U.F.
Bilirubine : 76 mg/l
Fer sérique : 180 mmg/100 ml
Mac Lagan : +
Cholestérol : 1,70 g
Examen : hépatomégalie sensible.

23.12.69 : Laparoscopie : hépatomégalie assez importante ; bord arrondi, couleur sombre à reflets verdâtres et mouchetures visibles. La vésicule affleure juste l'échancrure, elle est étroite, à paroi blanche lisse : vésicule lithiasique apparemment.

B.S.P. : 15' = 77 %
45' = 55 %
60' = 53 %
90' = 51 %
122' = 43,5 %

$p_1 = 0,0167$
$p_2 = 0,0023$

Immuno : augmentation assez nette des immunoglobulines Ig G et Ig A ; augmentation plus modérée de l'Ig M.
Transferrine normale, hémopexine diminuée.
Béta I A globuline normale.
Lipoprotéines lentes augmentées ; augmentation de l'haptoglobine ; alpha 2 M globuline normale ; alpha I antitrypsine augmentée.
Diminution nette de la lipoprotéine rapide.
Diminution de l'albumine.

Conclusion : quelques anomalies inflammatoires. Signes d'atteinte cellulaire hépatique assez francs.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic de lithiase cholédocienne fut posé, l'élévation des transaminases étant restée modérée.

Ce malade fut opéré. A l'intervention, on découvre :
- une lithiase vésiculaire : un gros calcul et un plus petit, de même aspect que ceux vus sur les radiographies ;
- surtout une masse de la tête du pancréas faisant évoquer un cancer du pancréas.
- La radiomanométrie de la voie biliaire principale est strictement normale.

L'antigène Australia prélevé le 19.12.69 est positif.

Ainsi, ce patient, qui avait plusieurs raisons de faire un ictère : calcul de la vésicule, cancer du pancréas découvert à l'intervention ne comprimant pas la voie biliaire, a fait une hépatite virale qui aurait pu être diagnostiquée sur la positivité de l'antigène Australia.

OBSERVATION N° 21

GLA...

. Depuis décembre 1969, trois épisodes d'allure pseudo-grippale avec température à 39°, frissons avec claquements de dents, pendant 24 heures. S'y associent nausées, vomissements, surtout arthralgies et myalgies.

. Le 13.2.70, apparition d'un ictère, urines foncées, selles incomplètement décolorées. L'ictère est rapidement progressif en 10 jours, en même temps que s'installent des douleurs sous-costales gauches irradiant en arrière et dans le dos.

. L'examen du 25.2.70 note un ictère très foncé, flamboyant sans prurit.

Abdomen : hépatomégalie débordant le gril costal de 3 travers de doi t, assez dure à bord tranchant, très douloureuse dans son ensemble, surtout au niveau du lobe droit. Il n'y a pas de splénomégalie, pas de circulation veineuse collatérale, pas d'ascite.
Mais on croit percevoir au niveau du bord antérieur du foie une vésicule palpable.

Toucher rectal : retrouve sur la face antérieure du canal anal une zone irrégulière, dure, infiltrant, remontant dans le rectum ; on ne peut dépasser le pôle supérieur, cette tumeur saigne au contact et est douloureuse.

Le reste de l'examen est négatif chez ce sujet de 51 ans, en mauvais état général, amaigri et asthénique.

(cf. tableau page suivante)

Devant une telle symptomatologie, le diagnostic de cancer du canal anal étendu au rectum est fait, l'ictère est mis sur le compte d'un obstacle mécanique par localisation cancéreuse secondaire.

Les examens biologiques montrent certes une élévation franche des transaminases à 620 mU/ml, mais la laparoscopie conclut, elle aussi, à un ictère mécanique par obstruction incomplète de la voie biliaire principale devant :

"Foie globalement hypertrophié, sa face antérieure n'est pas bien vue, retenue et collée à la paroi par de nombreuses adhérences au niveau des deux lobes. Par contre, la face inférieure "soulevée" est bien vue.
Ce gros foie est homogène, foncé, sans aspect verdâtre ni piqueté net de cholostase. Il n'a pas été vu de métastases.
La vésicule est très externe, grosse, bleutée, non tendue."

	14.2	24.2	27.2	4.3	9.3
Protides totaux g/l		69			70
Albumine		36			38
Alpha I		2			3
Alpha 2		4			4
Béta		7			8
Gamma		20			17
Thymol (unité Verne)	63 u.	24 u.			30 u.
Hanger	+++				
S.G.P.T. mu/ml nl : 12	210	620	310	85	42
Bilirubine totale		172			36
Cholestérol g/l	2,15	3			2,10
Phosphatases alcalines (King Amstrong)				13,8	12
Temps de Quick		50 %		68 %	
Prothrombine		50 %		50 %	
Proconvertine		42 %		69 %	
Proaccélérine		100 %		100 %	
Plaquettes		310 000		200 000	
Fer/saturation		190/190			

La biopsie rectale confirme l'existence d'un épithélium malpighien baso-cellulaire infiltrant.

Et c'est dans ces conditions qu'une recherche de l'antigène Australia fut demandée : la présence de l'antigène Australia dans le sérum de notre malade permet d'affirmer l'hépatite virale et l'ictère que l'on croyait dû à une obstruction des voies biliaires a rapidement régressé.

Voici donc deux observations où la clinique, devant les antécédents et même les données de l'examen, avait évoqué un ictère rétentionnel par obstacle. Le diagnostic a pu être corrigé dans un cas (obs. n° 21) et aurait pu l'être dans l'observation n° 5 sur la positivité de l'antigène Australia qui a affirmé l'origine hépatitique de l'ictère,

- vérifié par l'évolution biologique : observation n° 21,
- vérifié par l'intervention chirurgicale : observation n° 5.

Actuellement, dans un cas de diagnostic difficile, nous considérons la recherche de l'antigène Australia comme examen de grande valeur. L'antigène Australia permettant d'affirmer à coup sûr l'origine hépatitique de l'ictère. L'absence de l'antigène ne permet en aucun cas d'infirmer le diagnostic d'hépatite virale. En effet, l'antigène Australia n'est retrouvé que dans 15 à 20 % des cas.

HEPATITES CHRONIQUES

OBS. A

BLA..., 27 ans, sexe féminin.

1963 : douleur de l'hypochondre droit suivie d'ictère et d'urines foncées, 1 à 2 fois par mois.
Depuis 1967 : crises au même rythme, mais ictère presque permanent.
1968 : Hôpital de Longjumeau : traitement corticoïde.
Novembre 1969 : outre l'ictère, volumineuse hépatomégalie et splénomégalie. Laparoscopie : gros foie, présence de nodules, d'une capsulite glacée, rétention biliaire incomplète.
PBF fait évoquer le diagnostic d'hépatite chronique active cirrhogène.
Scintigraphie : foie augmenté de volume, rate fixant un peu l'or.
14.11.69 : SGPT = 38 mU/ml. Phosphatases alcalines = 41 KA.
VS : 32/65. BSP : 15'= 42 %, 45' = 23 %, p_1 = 0,058, p_2 = 0,0029
Protides totaux : 75 g. Albumine : 37 g. Gamma : 18 g.
Mac Lagan : 30 uV. Bilirubine : 35 mg. Cholestérol : 2,45 g.
ANTI MUSCLE LISSE : +++ 1/100

Immuno : Ig G et Ig M nettement augmentées ; importante augmentation de l'Ig A. Autres béta 2 globulines normales. Béta I C légèrement augmentée . Transferrine normale. Lipoprotéines lentes et rapides normales. Haptoglobine diminuée légèrement. Alpha 2 M, alpha I antitrysine, alpha glycoprotéines normales. Diminution notable de l'albumine. Signes inflammatoires avec diminution de l'albumine.

19.11.69 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. B

BOU..., 40 ans, sexe masculin.

Décembre 1968 : transfusion sanguine.
Janvier 1969 : épanchement pleural gauche ; crachats hémoptoiques pendant 15 jours.
Mars 1969 : biologie d'hépatite virale traitée par les corticoïdes, avec ictère pendant 3-4 jours et subictère pendant 15 jours.
Août 1969 : rechute biologique sans ictère.
Octobre 1969 : SGPT restent élevées.
19.11.69 : hospitalisation.

SGPT : 123 mU/ml. Phosphatases alcalines : 7,8 KA. Protides : 75 g/l. Albumine : 39. Alpha 1 : 2. Alpha 2 : 7. Béta 12.Gamma : 15g/l. Mac Lagan : 20 uV. Bilirubine : 24 mg. BSP : 15' 39,5 % ; 45' = 20,5 %. 75' : 18,5 % ; 120' : 10,5 %. PI : 0,062 P2 : 0,0032

20.11.69 : anticorps anti-tissus négatifs. LE : test négatif.

Immuno : augmentation de l'IgG ; Ig A et Ig M normales. Transferrine normale. Diminution nette de la béta I C globuline. Augmentation des lipoprotéines lentes. Haptoglobine et alpha 2 M globuline à peu près normales. Alpha I anti-trypsine normale, lipoprotéine rapide normale. Albumine normale. Pas de diminution des immunoglobulines. Signes de consommation du complément.

18.2.70 : SGPT : 40 mU/ml. BSP : 15' = 11 %, 45' = 2 %. Anticorps anti-tissus négatif. Bilirubine : 7 mg. Cholestérol : 2,20 g. Thymol : 6uV. Protides : 66 g. Albumine : 43 g.

Immuno : Ig G normale, augmentation faible de l'Ig A, Ig M faiblement diminuée. Transferrine normale. Béta I C globuline faiblement diminuée. Haptoglobine et alpha 2 M globalement normales. Alpha I antitrysine normale. Albumine normale.

20.11.69 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.
18.2.70 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.

OBS. C

BRO..., 63 ans, sexe féminin.

Cirrhose découverte per-opératoire en janvier 1968, à l'occasion de poussées angiocholitiques depuis 1956, avec à la radiographie vésicule exclue. Pas de calcul à l'intervention, radiomanométrie des voies biliaires strictement normale.

La ponction biopsie du foie fait évoquer un processus cirrhogène post-hépatitique.

Juin 1968 : BSP : 15' = 62 % ; 45' = 45 %.

Octobre 1968 : Protides : 66 g dont 37 g d'albumine ; gamma : 17 g.

Bilirubine : 55 mg. Traitement corticoïde entraîne un syndrome cushingoïde, déminéralisation osseuse, tassements vertébraux, impotence fonctionnelle presque complète.

Octobre 1969 : Phosphatases alcalines : 31 KA. SGPT : 65 mU/ml. Protides : 58 g, dont 33,5 g d'albumine, 14 g de gammablobuline. Immuno-électrophorèse : Ig G et Ig M normales, Ig A augmentée. Transferrine, hémopexine, béta I globuline normales. Lipoprotéines lentes normales, haptoglobine et alpha 2 M globuline normales. Augmentation de l'alpha I antitrypsine. Lipoprotéine rapide très diminuée. Diminution de l'albumine.

Conclusion : atteinte cellulaire hépatique franche.

Recherche d'anti-corps anti-tissus NEGATIVE.

Novembre 1969 : bilirubine : 200 mg. Protides : 63 g. Albumine : 30 g. Gammaglobuline : 17 g. Thymol : 32 uV.

29.10.69 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF.

27.11.69 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF.

OBS. D

DEP..., 36 ans, sexe masculin.

Mai 1966 : hépatite aiguë infectieuse. Transaminases : 2 300 u F.
Traitement par corticoïdes : rechute en juillet 1966.
Octobre 1966 : recherche d'anticorps anti-noyaux négative.
SGPT : 100 u F. Phosphatases alcalines : 8 KA. Protides : 65 g.
Albumine : 48, 3 % . Gamma : 19, 8 %.
1967 - 1968 : persistance de l'élévation des transaminases.
Janvier 1968 : SGPT : 90 u F.
Mars 1968 : BSP : 15' = 37 % ; 45' = 12 %.
Immuno-électrophorèse : Ig G normale, Ig A légèrement augmentée, augmentation faible de l'Ig M. Transferrine normale. Béta I A C globuline normale. Lipoprotéine rapide normale. Lipoprotéines lentes faiblement augmentées. Haptoglobine et alpha 2 M globuline normale. Albumine normale.
Au cours de l'année 1969 : les transaminases sont légèrement élevées :
. 12 mU/ml juin ; 27 mU août ; 11 mU octobre ; 18 mU novembre.
Février 1970 : transaminases : 20 mU.
Immuno-électrophorèse : les trois immunoglobulines sont sensiblement normales. Transferrine et béta I A C globuline normales. Haptoglobine légèrement augmentée. Alpha 2 M globuline normale. Lipoprotéines lentes et rapides normales. Alpha I antitrypsine normale. Albumine légèrement diminuée.
Conclusion : peu d'anomalies.

17.10.69 : ANTIGNEE AUSTRALIAPOSITIF

11.2.70 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

2.3.70 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. E

DJE..., 39 ans, sexe masculin, origine algérienne.

- Hépatite aiguë en 1963.
- Début février 1970 : anorexie, urines foncées, selles décolorées.
- Ictère constaté le 15 février 1970.

A l'examen : hépatomégalie notable, pas de splénomégalie.

17.2.70 : SGPT : 400 mU/ml. Thymol : 50 uV. Phosphatases alcalines : 22 KA. Bilirubine : 88 mg. Protides : 76 g. Albumine : 31 g. Gamma : 32 g/l.

Gammagraphie : hypertrophie hépatique, rate visible, fixation rachidienne nette.

Laparoscopie : ascite assez abondante, foie petit, atrophique, dur, de teinte claire, franchement nodulaire.

Immuno-électrophorèse : augmentation très importante des trois immuno-globulines. Transferrine et hémopexine diminuées. Diminution légère de la béta I C globuline. Haptoglobine et alpha 2 macroglobuline normales. Lipoprotéines lentes normales. Diminution nette de la lipoprotéine rapide. Alpha I Antitrypsine faiblement augmentée. Albumine diminuée.

Anomalies inflammatoires et atteinte cellulaire hépatique franches.

Recherche d'anticorps anti-tissus : NEGATIF.

23.2.70 : bilirubine : 147 mg/l. SGPT : 400 mU/ml.

18.2.70 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF.

OBS. F

DUR..., 47 ans, sexe féminin.

Octobre 1968 : après crise comitiale, découverte d'un subictère.
Bilirubine : 19 mg/l. SGPT : 105 u Frankel.

D'octobre 1968 à août 1969 : persistance asthénie et subictère.
A l'examen : importante hépatomégalie. Oedèmes des membres inférieurs.
Gammagraphie : énorme foie, inhomogène à la captation, fixation vertébrale et splénique.
Pas de varices oesophagiennes.

Octobre 1969 : BSP : 15' = 64 % ; 45' = 38 %.
SGPT : 9 mU/ml. Phosphatases alcalines : 5,5 KA. Protides : 69 g.
Albumine : 42 g. Gamma : 18 g/l.
Recherche d'alpha foeto-protéine sérique : négative.
Immuno-électrophorèse : Ig G augmentée légèrement, Ig M discrètement augmentée, Ig A plus nettement augmentée.
Béta I A, béta I C globuline normales.
Transferrine normale, béta lipoprotéines augmentées discrètement.
Alpha lipoprotéines nettement diminuées, hémopexine faible, diminution nette de l' haptoglobine, alpha 2 macroglobuline normale, alpha I antitrypsine et alpha glycoprotéines normales. Nette diminution de l'albumine.

27.10.69 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.

OBS. G

FEN..., 62 ans, sexe féminin.

Septembre 1967 : ictère progressif sans douleur ni fièvre, avec asthénie et prurit. Régression en un mois.

Mai 1969 : 2ème poussée, régression en un mois sans traitement.

Novembre 1969 : troisième poussée, ictère apyrétique indolore, asthénie +++ Amaigrissement 3 kg en un mois.

Examen : hépatomégalie modérée. Laparoscopie : foie normal, bord mince linéaire, surface lisse. P. B. F. : pas de fiburation fibro-scléreuse, peu d'altération hépatocytaire, stéatose 15 %, réaction mésenchymateuse modérée, processus hépatitique en résolution.

Immuno : assez nette augmentation des Ig G, Ig A, Ig M. Béta globuline augmentée légèrement. Nette augmentation de la béta I A C globuline, transferrine normale, lipoprotéine lente et rapide : normales. Discrète augmentation de l'haptoglobine et alpha 2 M globuline. Alpha 2 glycoprotéines et alpha I antitrypsine normales. Alpha I glycoprotéine légèrement augmentée. Albumine normale. Discrètes anomalies inflammatoires.

1969	7.5.	21.5	22.11	29.11	4.12	9.12	10.12
S. G. P. T.	1750 F	320	200	321 B	148 B	33 mU	
Bilirubine				103 mg	36		29
Cholestérol	2,71	2,15	1,91	2,50	2,50		2,10
Phosphatase alcaline	9,4 B	5,6		10	8		
Thymol	19 V	23 V		7	2		27
Protéines							65 g/l
Albumine							33 g
Gamma							15 g

OBS. H

FON... 48 ans, sexe féminin.

13.12.67 : hépatite prolongée ayant débuté en mai 1967
mai 1967 : SGPT : 230 F. Bilirubine : 8,2 mg. Protides totaux : 73 g.
Albumine : 45 g.
juillet 1967 : SGPT : 16. Thymol : 3 V. Gros : 2,15 ml.
BSP : 15' = 70 % ; 45' = 6 %.
novembre 1967 : SGPT : 61 F. Phosphatases alcalines : 7.
BSP : 15' : 51 % ; 45' = 27 %.
mars 1968 : SGPT : 72 F. BSP : 15' = 87 %, 45' = 63 %.
Protides : 64, albumine : 37 g.
juin 1968 : SGPT : 64 F. BSP : 15' = 63 %, 45' = 43 %.
octobre 1968 : PT = 83 F. BSP : 15' = 51 %, 45' = 24 %.
décembre 1968 : bilirubine : 6 mg. Cholestérol : 1,76 g. Lipides : 4,75 g.
Protides : 72. Albumine : 46,5 %. Béta : 18,5. Gamma : 26 %.
SGPT : 26 F. BSP : 15' = 39,5 % ; 45' = 16 %.
14 janvier 1969 : immuno : augmentation nette de Ig G, Ig A, Ig M.
Augmentation nette de l'alpha 2 M globuline. Diminution importante de l'haptoglobine. Anomalies de type inflammatoire.
1er juillet 1969 : protides : 66 g, albumine : 34 g.
BSP : 15' : 53 %, 45' : 26 %. Phosphatases alcalines : 13,5 KA.
SGPT : 29 mU/ml. Bilirubine : 18 mg.
8 août 1969 : anticorps anti-tissus négatifs.
9 septembre 1969 : bilirubine : 18mg. SGPT : 18 mU/ml. Phosphatases alcalines : 11,5 KA. Protides : 73 g/l. Albumine : 38 g.
Gamma : 15 g. Thymol : 14 V. Bilirubine : 21 mg.

Janvier 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. I

GOB..., 53 ans, sexe masculin.

Septembre 1966 : asthénie, céphalées, prurit. Ictère. Cortancyl pendant trois semaines.

Novembre 1968 : même épisode : céphalées, vertiges, prurit, asthénie, nausées, décoloration des selles, urines foncées.
Sorbitol. L'asthénie dure deux mois.
Examen : gros foie : augmentation du lobe droit ; splénomégalie modérée.

Décembre 1969 : anticorps anti-tissus négatif.

3 décembre 1969 : augmentation nette de I g G, I g A ; I g M normale. Transferrine et béta I A globuline diminuées. Lipoprotéine lente normale. Alpha I antitrypsine normale, lipoprotéine rapide normale. Albumine diminuée. Anomalies inflammatoires dissociées, quelques signes d'atteinte cellulaire.
BSP : 15' = 26 %, 45' = 15 %.
SGPT : 22 mU/ml. Bilirubine : 11 mg. Cholestérol : 2,20 g.
Phosphatases alcalines : 11 KA. Thymol : 30 uV.
Protides : 73 g. Albumine : 41 g.
Alpha 1 : 2 g, alpha 2 : 3 g, béta : 10 g, gamma : 17 g/l.

Février 1969 : Thymol : 50 V. Hanger +++, bilirubine : 17 mg, protides : 69 g, albumine : 42 g, gamma : 11,5 g/l.

Avril 1969 : BSP : 15' = 40 %, 45' = 16 %.
Bilirubine : 17mg.

3 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

30 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. J

JOU..., 57 ans, sexe féminin.

9 octobre 1969 : ictère, SGPT : 1050 uF

A partir du 1er novembre 1969 : devant l'élévation des SGPT, traitement par Solupred 12 comprimés et Decadurabolin 1/15 jours.

27 novembre 1969 : SGPT : 88 uF. Bilirubine : 18 mg.
Remontée des transaminases à l'arrêt du traitement.

5 janvier 1970 : SGPT : 38 mU/ml.

11 janvier 1970 : SGPT : 27 mU/ml. Protides : 57 g. Albumine : 36 g.
Gamma : 7 g/l.

14 janvier 1970 : anticorps anti-tissus négatif. Phosphatases alcalines : 7,9 KA.
Immuno : augmentation modérée Ig G, Ig A ; Ig M normale.
Transferrine normale, béta IAC globuline diminuée, haptoglobine augmentée, alpha 2 M globuline normale, lipoprotéines lentes et rapides normales, alpha I antitrypsine normale, albumine légèrement diminuée.
Anomalies inflammatoires dissociées, consommation du complément.

23 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

13 janvier 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. K

KON..., 70 ans, sexe masculin.

1963 : gastrectomie pour ulcère térébrant : ulcus bénin, schwannome au contact.

juillet 1963 : 3 mois après intervention, ICTERE.

7 novembre 1969 : V.S. : 61/98
Thymol : 60 V. Gros : 1,5 ml. B.S.P. : 15' = 85 %, 45' = 56 %.
SGPT : 250 uF, bilirubine : 18 mg, phosphatase alcaline : 5,2 B.
Cholestérol : 2,05 g. Protides : 82 g. Albumine : 44 g.
Gamma : 37 %. Latex : + 1/10240, Waaler Rose : + 1/512,
Anti-D.N.A. : + 1/50, pas de cellule LE.

janvier 1970 : ascite +++

10 novembre 1969 : BSP : 15' = 57,5 %, 45' = 46,5 %

	1969		1970			
	21.11	22.12	5.1.	19.1	11.2	2.3.
Protides			68,5		74	75
albumine			35 %		49 %	46 %
gamma			34 %		27 %	30 %
SGPT	36 F	13 F	22 F	32 F	13 F	32 F
Phosphatases alcalines	10,3 B					

Immuno : augmentation franche des trois immuno. Transferrine et béta I A globuline diminuées. Lipoprotéine lente normale, haptoglobine normale, alpha 2 M globuline légèrement augmentée, alpha I antitrypsine augmentée, diminution lipoprotéine rapide, albumine diminuée.

Caractères immuno-chimiques d'hépatite active, très inflammatoire. Anticorps anti-tissus négatif.

4 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. L

LEA..., 51 ans, sexe masculin.

- Hépatite virale aiguë en 1965 avec ictère pendant un mois.
- Depuis 1965 : subictère persistant.
- Des radiographies ayant mis en évidence une lithiase vésicul re, une cholécystectomie est pratiquée le 26 février 1969.
- Depuis l'intervention, il existe toujours une élévation des transaminases malgré la thérapeutique employée.

	5.11.68	20.11	9.12	20.12	21.3.69	9.12	3.2.70
SGOT	65 mU/ml	25	30				
SGPT	115	15			49	120	54
B.S.P. 15'	70 %	36 %	46 %	39 %	39 %	20 %	
45'	16 %	5,6 %	12,5 %	6,3 %	5,3 %	1 %	
ANTI-MUSCLE LISSE			positif				positif 1/100
Bilirubine mg/l		30	26		51	30	33
Phosphatases alcalines		3 u B	15 KA				5,4 KA
Protides g/l		74	69				72
Albumine		40,7	38				46
Gamma		17,8	12				12

4 février 1970 : immuno-électrophorèse : augmentation Ig G et Ig M ; Ig A nettement diminuée ; transferrine normale ; béta I A C globuline diminuée ; haptoglobine et surtout alpha 2 globuline augmentées. Lipoprotéines lentes et rapides normales. Alpha I antitrypsine normale. Albumine peu diminuée. Anomalies inflammatoires dissociées. Diminution franche de l'Ig A.

4 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF
6 mars 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. M

MAR..., 68 ans, sexe masculin.

Septembre 1969 : brûlures épigastriques de type gastritique.
Augmentation de volume de l'abdomen.

Hospitalisation le 15 novembre 1969 : foie : deux travers de doigt, pas de splénomégalie. Hernie inguinale droite, varicosités des pommettes.

27 novembre : Cortancyl, 40 mg.

21 novembre : immuno : augmentation très importante des trois immunoglobulines Ig, transferrine et béta I A globuline diminuées, hémopexine diminuée, haptoglobine diminuée, alpha 2 M globuline normales, alpha 1 antitrypsine augmentée, diminution nette de l'albumine.
Hépatite sévère très inflammatoire.
Gammagraphie : petit lobe droit, lobe gauche augmenté. Fixation splénique et osseuse. Waaler Rose + au 1/512, Latex + 1/640.

10 décembre : immuno : augmentation très importante Ig G et Ig A ; Ig M augmentée ; béta I C et béta I A diminuées. Nette diminution des béta lipoprotéines, transferrine normale. Diminution importante de l'haptoglobine ; alpha 2 M globuline normale. Alpha I lipoprotéines diminuées, albumine très diminuée.
ANTI MUSCLE LISSE + 1/10.

	15.11	6.12	10.12	12.12	20.12
SGPT		45 mU	38	24	29
Protides	98 g		77	74	66
Albumine	35 g			30	22
Gamma	52 g			32	25
BSP 15'	64,5 %				
45'	44,5 %				
Bilirubine	32 mg				23 mg
Thymol	100 V				30 V
Cholestérol	1,92 g				1,80
Lipides	5,80 g				

9 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. N

MIL..., 36 ans, sexe féminin.

Février 1965 : douleurs articulaires, plus nausées sans vomissement pendant trois semaines. Urines peut-être plus foncées. Injections de pénicilline, prurit pendant trois semaines.
25 février 1968 : accouchement du 4ème enfant.
Avril 1968 : ictère progressif.
Fin avril : s'y associent nausées, arthralgies, prurit.
Fin mai 1968 : disparition de tous les signes.
Septembre 1968 : réapparition de nausées.
Juillet 1969 : ménorragies
Août 1969 : endométrite chronique avec pyosalpinx bilatéral ; ablation utérus, trompes et ovaires.
1er octobre 1969 : ictère.
Examen : angiomes stellaires, pas d'hépatosplénomégalie.
26 janvier 1970 : SGPT : 33 mU/ml, phosphatases alcalines : 13,4 KA.
BSP : 15' : 35,5 %, 45' : 15,5 % - Protides : 75 g, Albumine : 43g.
Gamma : 14 g/l
Immuno : augmentation Ig G et Ig A ; Ig M à peine augmentée.
Transferrine normale, béta I C globuline légèrement diminuée, haptoglobine faiblement diminuée, alpha 2 M globuline normale, lipoprotéines lentes augmentées, lipoprotéines rapides normales, alpha I antitrypsine légèrement augmentée, albumine presque normale.
Quelques signes inflammatoires dissociés ; signes de consommation du complément.
Gammagraphie : hépatomégliae modérée, forte fixation splénique.
PBF : zones de nécrose et de cholestase centrolobulaire très importantes.
16 janvier 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.

1er octobre : examen : pas d'hépatomégalie ni de rate. Protides : 68 g, albumine : 36,5 g, gamma : 10,5 g/l. Thymol : 34. Gros : 1,7 ml. SGPT : 121 mU/ml, bilirubine : 14 mg, lipides : 4,8 g, cholestérol : 1,45 g, phosphatases : 11,5 KA. BSP : 15' = 43,5 %, 45' = 31 %. ANTI-TISSUS NEGATIF.
7 octobre : SGPT : 168 mU/ml
30 octobre : SGPT : 60 uF.
3 novembre : SGPT : 75 uF.
5 janvier 1970 : SGPT : 60 à 90 uF avec Solupred.

7 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. O

PIZ..., 29 ans, sexe féminin.
Fin avril 1969 : asthénie, céphalées, 38°, prurit.
21 avril : SGPT : 100 uF, bilirubine : 14 mg
25 avril : SGPT : 500 uF, injection de 20 ml de gamma-globuline,
Médrol : 3 comprimés par jour, puis doses dégressives;
10 juin : amélioration clinique : P. T. : 280 uF
8 juillet : P. T. : 625 uF, cholestérol : 1,48, Thymol : 30 V, Kunkel : 44
Betnesol.
12 août : reprise de travail. PT : 190 u, amélioration clinique jusqu'en
septembre : PT : 210 uF.
23 septembre : PT : 610 uF, Thymol : 28, Kunkel : 42, B. S. P. : 15' =
68, 45' = 47.

1er octobre : examen : pas d'hépatomégalie, ni de rate.
Protides : 68 g, albumine : 36,5,
Thymol : 34 ; Hanger +++ ; Kunkel : 11 ; Gros : 1,7 ml.
P. T. : 121 mU, bilirubine : 14 mg, lipides : 4,8, cholestérol : 1,45
Phosphatases : 11,5 KA, fer : 180, B. S. P. : 15' = 43,5 %
45' = 31 %

ANTI-TISSUS NEGATIF

7 octobre : P. T. : 168 mU
30 octobre : P. T. : 60 uF
3 novembre : P. T. : 75 uF
5 janvier 1970 : P. T. : 60 à 90 uF avec Solupred.

7 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. P

POU..., 52 ans, sexe féminin.

1963 : hystérectomie totale, ovariectomie pour fibrome.
Fin 1963 : asthénie pendant 1 à 2 mois, nausées, céphalées, prurit ++ urines foncées. Médecin parle de jaunisse, radio de la vésicule normale.
Jusqu'à 1966 : aucun trouble en dehors de l'asthénie.
Juin 1967 : asthénie intense.
Mars 1968 : asthénie, prurit, céphalées, subictère conjonctival. SGPT : 190 uF.
22 avril 1968 : hospitalisation. Hépatomégalie : foie dur, bord tranchant, splénomégalie : pas de CVC, pas d'ascite. Laparoscopie : cirrhose post-hépatitique. Latex : + 1/160, Waaler Rose : + 1/64.
Mai 1968 : anticorps anti-foie négatif. Anti-globulinique : +++ 1/1280. Facteur rhumatoïde : +1/256. Antimitochondrie négatif. Immuno-électrophorèse : diminution de l'haptoglobine, augmentation des Ig A et Ig G. Traitement par IMURAN arrêté pour leucopénie au 5ème jour.
28 février 1969 : immuno-électrophorèse : augmentation nette des Ig G et Ig A ; Ig M légèrement augmentée. Transferrine et béta I A globuline diminuées. Diminution haptoglobine et de l'alpha 2 M globuline. Lipoprotéines lentes et rapides à peu près normales. Alpha 1 antitrypsine normale, albumine peu diminuée.
Anomalies surtout inflammatoires, quelques signes d'atteinte cellulaire hépatique.
Avril 1969 : crise douloureuse épigastrique. PAS D'ANTICORPS ANTITISSUS
6 mai 1969 : immuno-électrophorèse : augmentation discrète de l'Ig G, Ig M discrètement augmentée, Ig A à peu près normale. Béta 2 globuline et Béta I C globuline diminuées, transferrine très discrètement diminuée, lipoprotéines lentes et rapides légèrement diminuées, haptoglobine fortement diminuée, alpha-I-antitrypsine diminuée, alpha-2-M globuline normale, albumine à peu près normale. Signes d'hémolyse avec discrète augmentation des immuno.
19 novembre 1969 : anticorps anti-tissus négatif.
25 novembre 1969 : immuno-électrophorèse : Ig G modérément augmentée, Ig A augmentée légèrement, Ig M normale. Transferrine diminuée faiblement, béta I C, béta I A globuline diminuées ; diminution légère des lipoprotéines lentes, haptoglobine et alpha 2 M globuline diminuées, alpha-I-antitrypsine normale, lipoprotéine rapide normale, albumine légèrement diminuée.
24 novembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF
12 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

	1968				1969		
	9. 3.	13. 4.	6. 5.	8. 8.	28. 2.	17. 4.	10. 12.
SGOT	165 uF	87		48	120 mU		
SGPT	190 uF	92		43	40 mU	18	65
Thymol	33 uV	20, 5			37	32	30
Kunkel	86 uV	53, 5					
Gros					1, 40 ml		
Bilirubine		9	14	8, 2	18	9	17
B. S. P. 15'		39		90		44	71, 5
45'		19		20		16	51, 5
Protides			74	73 g	72	61	63
Albumine			21, 7 %	48 g	42	36	32
Gamma			55 %	18	17	11, 5	18
Cholestérol			2, 35				1, 45
Phosphatases alcalines			11 KA				6, 5

OBS. Q

ROU..., 12 ans, sexe féminin.

Septembre 1969 : ictère précédé de fièvre et d'arthralgies pendant 10 jours. SGPT ; 420 uF, Thymol : 98 V, Cortancyl : pendant 10 j.
Fin octobre : retour au lycée.
Décembre : Thymol : 108 V
Hospitalisation janvier 1970 : pas d'ictère, pas d'hépatosplénomégalie. Reprise du traitement corticoïde.

2 février 1970 : SGPT : 117 mU/ml, Thymol : 30 V, phosphatases alcalines : 23,5 KA, protides : 88 g/l, albumine : 45 g, gamma : 26 g/l, bilirubine : 7 mg, B.S.P. : 15' = 38 %, 45' = 11 %.

2 février 1970 : immuno : augmentation nette de Ig G, faible des Ig A et Ig M ; transferrine légèrement diminuée, béta I C, béta I A normale, haptoglobine, alpha 2 M globuline, légèrement augmentées ; lipoprotéines lentes augmentées ; alpha I antitrypsine normale, albumine diminuée.
Signes d'atteinte cellulaire relativement modérés. Quelques anomalies inflammatoires associées.

2 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.

OBS. R.

SIM.,,, Sexe masculin.

1950 : hépatite.
février 1964 : ictère, hépatomégalie.
mars 1964 : BSP : 9 % à 45'

27 octobre 1969 : SGPT : 33 mU/ml, phosphatases alcalines : 5 KA.
Bilirubine : 19 mg, lipides : 7 g, cholestérol : 1,70 g, Thymol : 15 V, protides : 92 g/l, albumine : 53 g, gamma : 17 g.

29 octobre 1969 : faible anticorps anti-muscle lisse : + 1/10
Immuno : Ig G assez nettement augmentée, Ig A augmentée, plus discrète augmentation de l'Ig M. Autres béta 2 globulines normales. Légère augmentation de la béta I C et béta I A globuline. Lipoprotéines lentes et rapides normales. Transferrine normale, haptoglobine faible. Alpha 2 M globuline augmentée. Discrète augmentation alpha glycoprotéine, alpha I antitrypsine normale, albumine légèrement diminuée.
Signes d'hémolyse ; augmentation notable des immuno-globulines et des fractions du complément.

28 octobre : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF.

OBS. S

SZA..., 51 ans, sexe féminin.

décembre 1967 : arthralgies avec augmentation de volume sans inflammation.

janvier-février 1968 : asthénie, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, fièvre. Amaigrissement : 10 kg en deux mois. Corticoïdes : épigastralgies.

fin février 1968 : ictère.

19 avril 1968 : ictère conjonctival. Hépatomégalie : 2 travers de doigt au-dessous du rebord costal.
Imuran et traitement anti-ulcéreux.

22 mai 1968 : température : 39°. Ictère conjonctival minime. Infection urinaire et septicémie à colibacille.

18 mars 1969 : hospitalisation pour hyperthermie. Rate : pôle inférieur perçu. Purinethol : 2 comprimés, Plaquenil : 2 comprimés/jour.

22 avril 1968 : Laparoscopie : fibrose inflammatoire post-hépatitique.
Waaler Rose : + 1/64, antinoyaux +++.
Immuno : augmentation Ig G, Ig A et béta I C globuline.

12 juillet 1968 : immuno : augmentation Ig A, Ig G et béta I A globuline.
Coombs négatif. Antinoyau : + 1/200. Antimuscle lisse ++.
Anti-mitochondrie négatif.

10 janvier 1969 : Coombs négatif. Antinoyau : + 1/500.
Anti-mitochondrie : +, anti-muscle lisse ++++ 1/1000

21 mai 1969 : Waaler rose négatif, anti-noyau : 1/500, anti-muscle lisse : + 1/1000, anti-mitochondrie négatif.

	1968							1969		
	2.	19.4	6.5	31.5	10.6	4.7	27.9	10.1	18.3	20.5
V.S.		38/ 64	110 /130		74/ 102					
Lipides g/l	8,70			3,8						
Cholestérol g/l	2,2	2,1								
Bilirubine mg/l	25			4					6	
Mac. Lag. V	180		205	120		99	160		83	
Kunkel	360		23						15	
BSP 15' 45'	57 % 23 %			33 % 10 %					34,5 8,2	
Phosphatases	5,6		29					22		
SGPT	72	68	30	40		37		77	13	
Protides g/l	100								104	118
Albumine g/l	30,2								39-	46-
Gamma	43,8								41	50

19 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. T

SEE..., 57 ans, sexe féminin.

Début 1969 : 2 poussées fébriles à 10 jours d'intervalle, puis 2 à 3 jours après : ictère.

Mai 1969 : cholécystectomie : on trouve une lithiase vésiculaire, la radio-manométrie des voies biliaires est strictement normale. Le drainage amène le déjaunissement en 15 jours.

Octobre 1969 : prurit, hépatomégalie nette.
Protides : 69 g, albumine : 32,5 g. Gamma : 13,5 g, bilirubine : 115 mg, BSP : 15' = 51 %, 45' = 34 %. SGPT : 22 mU/ml. Phosphatases alcalines : 75 KA. Thymol : 12 uV. Immuno-électrophorèse : diminution albumine et préalbumine, augmentation alpha I anti-trypsine, diminution alpha lipoprotéine, augmentation alpha-2-macroglobuline, augmentation béta lipoprotéines, diminution très modérée des 3 immuno-globulines.
Anticorps anti-tissus négatif.

24 octobre : bilirubine : 87 mg, SGPT : 27 mU/ml, phosphatases alcalines : 90 KA, bilirubine : 109 mg.

18 novembre : immuno-électrophorèse : augmentation des trois immuno-globulines, diminution faible de la transferrine et béta I A globuline, lipoprotéines lentes légèrement augmentées, haptoglobine modérément augmentée, alpha-2-M globuline normale, alpha-1-antitrypsine augmentée légèrement, lipoprotéine rapide diminuée, albumine diminuée.
conclusion : anomalies inflammatoires, quelques signes d'atteinte cellulaire.

8 octobre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. U

THI..., 42 ans, sexe masculin.

Août 1967 : hépatite avec ictère et température à 39°, confirmée par laparoscopie en novembre 1967, devant la persistance d'un subictère avec élévation des transaminases.

Année 1968 : les transaminases SGPT sont modérément augmentées, atteignant 200 U Frankel en octobre.

5 novembre 1968 : anticorps antinoyaux : négatif.
Immuno-électrophorèse : hypergammaglobulinémie modérée de type Ig G et Ig M.
Augmentation de la fraction C'3 du complément.

Année 1969 : persistance d'une élévation des SGPT.
31 mU/ml le 25.4, 45 mU/ml le 1.8, 49 mU/ml le 21.10, 101 mU/ml le 2.12

2 décembre : protides : 78 g, albumine : 39 g, Gamma : 20 g, Thymol : 36 U V, bilirubine : 31 mg, BSP 15' = 35 %, 45' = 17,5 %
Immuno-électrophorèse : augmentation modérée des trois immunoglobulines (surtout Ig G), transferrine et béta I A normales, lipoprotéine lente et rapide normales, haptoglobine augmentée, alpha-2-M globuline normale, alpha-1-antitrypsine normale, albumine diminuée.
conclusion : anomalies inflammatoires.

8 décembre 1969 : anticorps anti-tissus : anti-muscle lisse + 1/20.

6 janvier 1970 : SGPT : 72 mU/ml

2 mars 1970 : SGPT : 40 mU/ml.

4 novembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF
2 décembre 1969 : ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF

OBS. V

GAR..., 69 ans, sexe féminin.

Mars 1968 : hépatite épidémique, hématuries et hématomes diffus.
Juillet 1968 : radiographie des voies biliaires, vésicule non visualisée.
Janvier 1969 : prurit, hépatomégalie, hypertension artérielle.

	4.68	5.68	10.68	1.69	7.69	10.69	2.70
TP	23 %	24 %	32 %	40 %	40 %		50 %
Cholestérol	2,25		2,50				2,10
Mac Lagan	7 V		58	31	15	15	20
Hanger	++	++	+				
Bilirubine	21	10					7
B.S.P. 15'				85 %			26 %
45'				70 %			8 %
Transaminases							
SGPT				125 F	40 F	55 F	27 mU
Protides / alb.						65 g	/ 37 g
Gamma							13 g/l

Immuno-électrophorèse : augmentation Ig G et Ig A, Ig M normale ; transferrine légèrement diminuée, béta I C globuline normale, haptoglobine faiblement augmentée, alpha 2 M globuline normale, lipoprotéine lente et rapide normales, alpha-I-antitrypsine faiblement augmentée, albumine diminuée.

25 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS· W

HOC., 57 ans, sexe féminin, origine polonaise.

Depuis 1939, épisodes douloureux abdominaux localisés à l'hypochondre droit.

Mai 1969 : asthénie progressive, douleurs épigastriques en barre, puis ictère.

31 mai 1969 : hépatomégalie de 4 travers de doigt au-dessous du gril costal. Pas de splénomégalie.

2 juin 1969 : SGPT : 160 mU/ml, bilirubine : 165 mg.

11 juin : cholécystectomie. Radiomanométrie biliaire strictement normale. Recherche d'anticorps anti-tissus : anti-mitochondries : + 1/20, anti-muscle lisse : + 1/100

17 juillet : ablation du drain.

8 septembre : nouvel ictère.

6 novembre : bilirubine : 110 mg. SGPT : 46 mU/ml. Présence d'un fort anticorps anti-muscle lisse.
Immuno-électrophorèse : augmentation nette de l'Ig G, plus modérée de l'Ig A ; Ig M globuline normale.
Transferrine normale, diminution de la béta I A globuline et de l'hémopexine, haptoblogine diminuée, alpha-2-M globuline normale, lipoprotéines lentes normales, diminution de la lipoprotéine rapide, alpha-I-antitrypsine légèrement augmentée, diminution modérée de l'albumine.
conclusion : cirrhose évolutive avec anomalies inflammatoires dissociées, quelques signes d'atteinte cellulaire hépatique.

27 novembre 1969 : bilirubine : 59 mg/l, SGPT : 31 mU/ml.

9 décembre 1969 : bilirubine : 23 mg, SGPT : 9 mU/ml.

20 janvier 1970 : bilirubine : 38 mg, SGPT : 29 mU/ml.

21 janvier 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF
3 février 1970 : ANTIGENE AUSTRALIA NEGATIF

OBS. X

COY., 68 ans, sexe masculin.

1968 : intervention chirurgicale pour artérite de la jambe gauche, et transfusions sanguines.
17 avril 1969 : ictère d'apparition progressive avec prurit, traitement corticoïdes.
18 avril 1969 : SGPT : 666 mU/ml ; bilirubine : 90 mg
2 mai 1969 : SGPT : 166 mU/ml
30 mai 1969 : SGPT : 56 mU/ml ; bilirubine : 15 mg
25 juin 1969 : première rechute. SGPT : 106 mU/ml ; bilirubine : 25 mg. Traitement corticoïde .
18 août 1969 : deuxième rechute. Même traitement.
30 septembre 1969 : troisième rechute. Même traitement.
10 octobre 1969 : hépatomégalie déborde de 3 cm le gril costal. Pas de splénomégalie. SGPT : 45 mU/ml, bilirubine : 26 mg.l, protides : 68,5 g, albumine : 40 g, gamma : 14 g, recherche d'anticorps antitissus négative.
3 décembre 1969 : hépatomégalie modérée. SGPT : 90 mU/ml, bilirubine : 34 mg/l, protidémie : 72 g, albumine : 34 g, gammabloguline : 26 g.

ANTIGENE AUSTRALIA : 15.10.69 : POSITIF
4.12.69 : POSITIF
12.12.69 : POSITIF

OBS. Y

LEY., 58 ans, sexe masculin.

Juillet 1968 : vomissements pendant huit jours, suivis d'un ictère qui persiste sous forme d'un subictère.

Novembre 1969 : nouvel ictère. Hospitalisation à St-Germain pour un syndrome douloureux de l'hypochondre droit.

22 décembre 1969 : hospitalisation à St-Antoine.

Examen : hépatomégalie, déborde de 10 cm le rebord costal, pas de splénomégalie. Laparoscopie : gros lobe droit, à bord rond épais de surface légèrement irrégulière, très grosse vésicule saine, à paroi bleutée. Recherche d'anticorps anti-tissus : négative.

6 janvier 1970 : immunoélectrophorèse : augmentation importante des 3 immunoglobulines , transferrine nettement diminuée. Béta I A C globuline légèrement diminuée, diminution de l'haptoglobine, alpha 2 M globuline normale, lipoprotéines lentes normales, diminution de la lipoprotéine rapide, augmentation légère de l'alpha I antitrYpsine, albumine très diminuée.

Conclusion : signes inflammatoires et d'atteinte cellulaire sévère. Existence d'une ascite infectée qui a rapidement régressé sous traitement antibiotique et diététique sans sel.

4 février 1970 : immunoélectrophorèse : l'augmentation des Ig G et Ig A reste franche, l'Ig M est augmentée plus modérément. Diminution relativement modérée de la transferrine, béta I A C globuline toujours diminuée, alpha 2 M globuline normale, lipoprotéines lentes normales, rapide assez nettement diminuée , augmentation légère de l'alpha I antitrypsine, albumine nettement diminuée.

4 mars 1970 : anticorps anti-tissus : NEGATIF.

	23.12.69	20.1.70	10.2	24.2	14.3
Bilirubine mg/l	36	17	20	15	5
SGPT mU/ml	96		9	6	7
Thymol	100	80	40	45	35
Protides g/l	80	71	73	70	64
Gamma g/l	- 38	- 34	- 38	- 31	- 28
BSP 15' - 45'	89,5 - 71 %			37 - 26 %	

ANTIGENE AUSTRALIA : 26.12.69 NEGATIF
27.2.70 NEGATIF
3.3.70 NEGATIF

OBS. Z

MOR., 50 ans, sexe féminin.

Février 1968 : ictère douloureux, fébrile sans frisson, s'accompagnant d'une douleur de l'hypochondre droit et d'asthénie. Existence d'un prurit d'emblée.

Septembre 1968 : cholécystectomie et cholédocotomie : calcul du cholédoque partie basse intra-pancréatique, de nombreuses transfusions sont alors pratiquées. L'ictère persiste en post-opératoire, mais d'intensité modérée.

Avril 1969 : douleurs de l'hypochondre droit, intermittentes ; ictère généralisé, asthénie importante.

Mai 1969 : absence d'hépatomégalie, rate palpable. SGPT : 166 mU/ml, phosphatases alcalines : 22 KA, bilirubine : 125 mg/l, BSP 15' : 71 %, 45' : 50 %. Protides : 101 g, albumine : 39 g, gammaglo buline : 47 g. Recherche d'anticorps antinoyaux : positive. Anticorps anti-muscle lisse : + 1/100.

Immunoélectrophorèse : augmentation de l'Ig G globuline très nette, augmentation de l'Ig A et Ig M, transferrine légèrement diminuée, diminution de la béta I A globuline, haptoglobine et alpha 2 M légèrement diminuées, diminution des lipoprotéines lentes, alpha I antitrypsine normale, lipoprotéine rapide très diminuée, diminution nette de l'albumine.

Conclusion : caractères immuno-chimiques inflammatoires avec atteinte cellulaire hépatique sévère.

7 décembre 1969 : immunoélectrophorèse : Ig G très nettement augmentée, Ig M nettement augmentée, plus discrète augmentation de l'Ig A. Autres béta 2 globulines normales, béta I A C globuline augmentée, transferrine normale, discrète diminution de la bétalipoprotéine, alpha lipoprotéine normale, haptoglobine faible, alpha 2 M globuline augmentée, alpha I antitrypsine normale.

	5.5.69	19.6	3.7	21.7	4.9	19.11
Mac Lagan U V	57				39	33
Bilirubine mg/l	125				28	29
Phosphatases alcalines	14,5					15,6 KA
SGPT mU/ml	130	38	27	36		18
Protides g/l	101	90	68,5	92	64	74
Albumine g/l	39	39	31	40	34	38
Gamma g/l	47	35,5	27,5	34	16,5	19

ANTIGENE AUSTRALIA : le 4.12.69 : NEGATIF

OBS. AA

QUE., 39 ans, sexe masculin.

1967 : 15 novembre : arthralgies +++
30 novembre : ICTERE peu intense, avec urines foncées et selles décolorées ; traitement par corticoïdes de trois semaines.
fin décembre : nouvel ictère et arthralgies.

Mars 1968 : examen : foie déborde de 4 cm le rebord costal, rate palpable. Laparoscopie : aspect global d'une hépatite avec surcharge stéatosique.

Mars 1970 : laparoscopie : le foie est pratiquement lisse, de teinte rouge foncé, de consistance à peine plus ferme que normalement ; il n'y a pas de circulation collatérale.

	29.11.67	9.12	6.1.68	9.3	26.4	13.8	29.10	31.12
SGPT	1300 F	215 F	750 F	330 F	78 F	78 F	56 F	53 F
Bilirubine	49 mg			9 mg				

	4.3.69	22.4	10.6	23.9
SGPT	102 F	90 F	60 F	75 F

10 mars 1970 : BSP 15' : 18 %, 45' : 2,5 %. SGPT : 62 mU/ml, protides : 68 g/l, albumine : 38,08 g, gamma : 16,32 g/l.
Anti-corps anti-tissus : NEGATIF

ANTIGENE AUSTRALIA POSITIF.

CONCLUSIONS

Cette étude confirme la relation étroite entre hépatite virale aiguë et antigène Australia ; en effet, nous avons retrouvé l'antigène certes dans les hépatites sériques, mais aussi, comme certains auteurs seulement, dans les hépatites que nous avons cru pouvoir appeler infectieuses et dans celles que nous avons considérées comme d'origine indéterminée. Cette positivité de l'antigène Australia dans les diverses formes d'hépatite pourrait être interprétée comme un argument en faveur de l'existence d'un seul virus hépatique, ce qui est contraire à l'expérimentation faite en 1967 à Willowbrook (44).

Pour ce qui est des diverses associations de l'antigène Australia, nous retrouvons une prédominance du sexe masculin, comme d'autres auteurs. Notre série ne nous permet pas de vérifier la fréquence plus élevée de l'antigène dans les premiers jours de l'affection, même si nous ne retrouvons pas l'antigène en période de convalescence dans 3 cas, il est présent 3 fois sur 5 prélèvements au-delà du 30ème jour. Les rapports entre l'antigène et l'immuno-électrophorèse ne nous ont pas montré de différence dans les hépatites aiguës avec ou sans l'antigène Australia.

Dans les hépatites évoluant depuis plus de quatre mois, l'hépatite "lupoïde" nous paraît sans antigène ; dans les formes que nous avons rapprochées des cirrhoses post-hépatitiques, nous avons retrouvé l'antigène une fois sur deux environ ; l'existence de l'antigène nous fait isoler parmi les hépatites qui traînent une catégorie où l'état général est bien

conservé, les signes inflammatoires biologiques minimes ou inexistants, l'histologie ne montre qu'une infiltration inflammatoire modérée, il n'existe pas d'anticorps anti-tissus, mais l'antigène Australia est présent. Quelle est l'évolution lointaine de telles formes ? Notre première impression est favorable (un cas est suivi depuis quatre ans), mais il convient de suivre ces malades pendant de nombreuses années.

Une mention toute particulière doit être faite au sujet des relations entre l'antigène et les anticorps anti-tissus : en effet, les porteurs d'antigène, s'ils ne se différencient pas des autres même malades par des caractères biologiques bien précis, ont en règle des sérums ne contenant pas d'anticorps anti-tissus et notamment pas d'anticorps anti-muscle lisse. On peut penser que l'organisme réagit au stimulus (virus ?) en formant soit des anticorps anti-tissus, soit l'antigène Australia. Comme on sait que la présence de tels anticorps signe bien souvent la gravité et l' "activité" d'une maladie, il est peut-être imaginable de considérer la présence de l'antigène Australia non comme un signe de gravité, mais comme un témoin de guérison, ou du moins de non-évolutivité de la maladie, ce qui revient en quelque sorte à considérer les hépatites prolongées antigène POSITIF comme des hépatites d'évolution favorable.

Cette hypothèse demande à être vérifiée.

L'éviction du don du sang des sujets porteurs de l'antigène est vraisemblablement un moyen de lutter contre l'hépatite post-transfusionnelle. L'absence de l'antigène dans un pool de plasma permettra peut-être l'emploi de ce produit sanguin jugé trop dangereux du fait de la fréquence des hépatites après son emploi.

Il faut rappeler la valeur diagnostique de la positivité de l'antigène Australia qui permet à nos yeux, devant un ictère de diagnostic difficile, d'affirmer son origine hépatitique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLEN (J.G.) - Some factors regulatory duration of incubation for serum hepatitis. Arch. Surg., 1970, 100, 2.

2 - ALLISON (A.C.), BLUMBERG (B.S.) - An isoprecipitation reaction distinguishing human serum protein types. Lancet, 1961, 1, 634.

3 - ALMEIDA (J.D.), WATERSON (A.P.) - Immune complexes in hepatitis. Lancet, 1969, 2, 983.

4 - ALTER (H.J.), BLUMBERG (B.S.) - Further studies on a "new" human precipitin system (Australia antigen). Blood, 1966, 27, 297.

5 - Australia antigen and hepatitis. Leading article, Brit. Med. J., 1970, 247.

6 - BALS (M.), BOCIRNEA (C.), HAGIESCU (L.) - Australia antigen in Rumania. Lancet, 1970, 1, 194.

7 - BARNER (L.F.), SMITH (K.O.), GEHLE (W.D.), SHULMAN (N.R.) - Some antigenic and physical properties of virus-like particles in sera of hepatitis patients. J. Immunology, 1969, 102, 1529.

8 - BAYER (M.E.), BLUMBERG (B.S.), WERNER (B.) - Particles associated with Australia antigen in sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis. Nature, 1968, 218, 1057.

9 - Von BERTOK - Studies on the transmission of epidemic hepatitis virus to guinea-pigs and rats prepared with ethionine. Z. immunitaetsforsch, 1963, 125, 358.

10 - BLUMBERG (B.S.), ALLISON (A.C.) - Studies on the isoprecipitin-determined human serum polymorphism. Proc. Second intern. Congr. human Genet. (Rome), 1961, p. 733.

11 - BLUMBERG (B.S.), DRAY (S.), ROBINSON (J.C.) - Antigen polymorphism of a low density béta-lipoprotein allotypy in human serum. Nature, 1962, 194, 656.

12 - BLUMBERG (B.S.), BERNANKE (D.), ALLISON (A.C.) - A human lipoprotein polymorphism. J. Clin. Invest., 1962, 41, 1936.

13 - BLUMBERG (B.S.), RIDDELL (N.M.) - Inherited antigenic differences in human serum beta-lipoproteins. A second antiserum. J. Clin. Invest., 1963, 42, 867.

14 - BLUMBERG (B.S.) - Polymorphism of the serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients. Bull. N.Y. Acad. Med., 1964, 40, 377.

15 - BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.), RIDDELL (N.) - Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients. Vox Sang., 1965, 9, 128.

16 - BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.), VISNICH (S.) - A "new" antigen in leukemia sera. J.A.M.A., 1965, 191, 541.

17 - BLUMBERG (B.S.), ALTER H.J.) - Precipitating antibodies against a serum protein (Australia Antigen) in the serum of transfused hemophilia patients. J. Clin. Invest., 1965, 44, 1029.

18 - BLUMBERG (B.S.) - An inherited serum isoantigen in leukemia and Down's syndrome. J. Clin. Invest., 1966, 45, 988.

19 - BLUMBERG (B.S.), MELARTIN (L.), GUINTO (R.A.), WERNER (B.) - Family studies of a human serum iso-antigen system (Australia antigen). Am. J. Hum. Genet., 1966, 18, 594.

20 - BLUMBERG (B.S.), MELARTIN (L.) - Conjectures on inherited susceptibility to lepromatous leprosy. Intern. J. Leprosy, 1966, 34, 60.

21 - BLUMBERG (B.S.), MELARTIN (L.), LECHAT (M.), GUINTO (R.S.) Association beetween lepromatous leprosy and Australia antigen. Lancet, 1967, 2, 173.

22 - BLUMBERG (B.S.), GERSTLEY (B.J.), HUNGERFORD (D.A.), LONDON (W.T.), SUTNICK (A.I.) - A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. Ann. Intern. Med., 1967, 66, 924.

23 - BLUMBERG (B.S.), GERSTLEY (B.J.S.), LONDON (W.T.), SUTNICK (A.I.) - Down's syndrome : two types distinguished by a serum isoantigen (Australia antigen). Ann. Intern. Med., 1967, 66, 1040.

24 - BLUMBERG (B.S.), SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.) - Hepatitis and leukemia : their relation to Australia antigen. Bull. N.Y. Acad. Med., 1968, 44, 1566.

25 - BLUMBERG (B. S.), FRIEDLANDER (J. S.), WOODSIDE (A.), SUTNICK (A. I.), LONDON (W. T.) - Hepatitis and Australia antigen : autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1969, 62, 1108.

26 - BLUMBERG (B. S.), SUTNICK (A. I.), LONDON (W. T.) - Australia antigen and hepatitis, J. A. M. A., 1969, 207, 1895.

27 - BLUMBERG (B. S.), MELARTIN (L.) - Australia antigen and hepatitis, Arch. Intern. Med., 1970, 125, 287.

28 - CHANG (R. S.), OWENS (S.) - Patterns of "lipovirus" antibody in human populations, J. Immun., 1964, 92, 313.

29 - CHERUBIN (C. E.), HARGROVE (R. L.), PRINCE (A. M.) - The serum hepatitis related antigen (SH) in illicit drug users, Clin. Res., 1969, 17, 367.

30 - COSSART (Y. E.) - Hepatitis antigen, Lancet, 1969, 1, 1216.

31 - COSSART (Y. E.), TAYLOR (P. E.), VAHRMAN (J.), ZUCKERMAN (A. J.) - Australia antigen in hepatitis patients in London, Brit. Med. J., 1969, 755.

32 - COSSART (Y. E.), VAHRMAN (J.) - Studies of Australia-SH antigen in sporadic viral hepatitis in London, Brit. Med. J., 1970, 1, 403.

33 - CULLIFORD BRYAN (J.) - Precipitin reactions in forensic problems Nature, 1964, 201, 1092.

34 - DE GOOTE (J.), DESMET (V. J.), GEDIGK (P.), POPPER (H.), POULSEN (H.) - A classification of chronic hepatitis Lancet, 1968, 2, 626.

35 - DEL PRETE (S.), COSTANTINO (D.), DOGLIA (M.) - Presymptomatic Diagnosis of hepatitis Lancet, 1969, 2, 1250.

36 - DONIACH (D.), WALKER (J. G.) - A unified concept of auto-immune hepatitis Lancet 1969, 1, 813.

37 - FOX (R. A.), NIAZI (S. P.), SHERLOCK (SH.) - Hepatitis associated Antigen in chronic liver disease . Lancet 1969, 2, 609.

38 - GILES (J. P.), Mc COLLUM (R. W.), KRUGMANN (S.), BERNDTSON (L. W.) - Viral hepatitis ; relation of Australia/Sh antigen to the Willowbrook MS 2 strain. New Engl. J. Med., 1969, 281, 119.

39 - GITNICK (L.), GLEICK (G. J.), SCHONFIELD (L. J.), BAGGENSTOSSA (A. H.), SUTNICK (A. I.), BLUMBERG (B. S.), LONDON (W. T.) SUMMERSKILL (W. H. J.) - Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis. Lancet, 1969, 2, 285.

40 - GOCKE (J.), GREENBERG (B.), KAVEY (B.) - Hepatitis antigen. Lancet 1969, 2, 243.

41 - GOCKE (J.), KAVEY (N.) - Hepatitis antigen. Lancet, 1969, 1, 1055.

42 - HIRSCHMAN (R.J.), SHULMAN (N.R.), BARKER (L.F.), SMITH (K.O.) - Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. J.A.M.A., 1969, 208, 1667.

43 - HOLLAND (P.V.), WALSH (J.H.), MORROW (A.G.), PURCELL (R.H.) - Failure of Australia antibody to prevent post-transfusion hepatitis. Lancet, 1969, 2, 553.

44 - KRUGMAN (S.), GILES (J.P.), HAMMOND (J.) - Infectious hepatitis evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. J.A.M.A., 1967, 200, 365.

45 - LEVENE (C.), BLUMBERG (B.S.) - Additional specitificites of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature, 1969, 221, 195.

46 - LICHTER (E.A.) - Chimpanzee antibodies to Australia antigen. Nature, 1969, 224, 810.

47 - LONDON (W.T.), SUTNICK (A.I.), MAC KENNA (P.J.), BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and post-transfusion hepatitis. Transfusion, 1968, 8, 318.

48 - LONDON (W.T.), DI FIGLIA (M.), SUTNICK (A.I.) - Australia antigen associated hepatitis in a haemodialysis unit : the AU test. Clin. Res., 1968, 16, 567.

49 - LONDON (W.T.) - Failure of transplacental transmission of Australia antigen. Lancet, 1969, 2, 900.

50 - LONDON (W.T.), SUTNICK (A.I.), BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and acute viral hepatitis. Ann. Intern. Med., 1969, 70, 55.

51 - LONDON (W.T.), DI FIGLIA (M.), SUTNICK (A.I.), BLUMBERG (B.S.) - An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit : Australia antigen and differences in host response. New Engl. J. Med., 1969, 281, 571.

52 - MATHEWS (J.D.), MACKAY (I.R.) - Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. Brit. Med. J., 1970, 259.

53 - MELARTIN (L.), BLUMBERG (B.S.) - Production of antibody against "Australia antigen" in rabbits. Nature, 1966, 210, 1340.

54 - MELARTIN (L.), PANELIUS (M.) - Occurence Australia antigen in Finnish mongolism patients. Ann. Med. Exp. Fenn., 1967, 45, 157.

55 - MELLA (B.), LANG (D.J.) - Leucocyte mitosis : suppression in vitro associated with acute infectious hepatitis. Science, 1967, 155, 80.

56 - MILMANN (I.), ZAVATONE (V.), BLUMBERG (B.S.), GERSTLEY (B.J.S.) - Australia antigen in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis detected by the fluorescent antibody technique. Nature, 1969, 222, 181.

57 - MISTILIS (S.P.), SKYRING (A.P.), BLACKBURN (C.R.B.) - Natural history of active chronic hepatitis. Australas. Ann. Med., 1968, 17, 214 et 277.

58 - MOSLEY (J.W.), BARKER (L.F.), SHULMAN (N.R.) et HATCH (M.H.) - Failure to detect an antigen associated with hepatitis in a community epidemic. Nature, 1970, 225, 953.

59 - NOWOSLANSKI (A.), BRZOSKO (W.J.), MADALINSKI (K.), KRAWCZYNSKI (K.) - Cellular localisation of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. Lancet, 1970, 1, 494.

60 - OKOCHI (K.), MURAKAMI (S.) - Observations on Australia antigen in Japanese. Vox Sang., 1968, 15, 374.

61 - PRINCE (A.M.) - Antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, 60, 814.

62 - PRINCE (A.M.) - Relation of Australia and SH antigens. Lancet, 1968, 2, 462.

63 - PRINCE (A.M.) - Immunologic distinction beetween IH and SH. New Engl. J. Med., 1969, 281, 163.

64 - PRINCE (A.M.) - Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease. Clin. Res., 1969, 17, 461.

65 - PRINCE (A.M.) - Relation beetween SH and Australia antigen. New Engl. J. Med., 1969, 280, 617.

66 - PURCELL (R.H.), HOLLAND (P.V.), WALSH (J.H.), WONG (D.C.), MORROW (A.G.), CHANOCK (R.M.) - A complement-fixation test for measuring Australia antigen and antibody. J. Infect. Dis., 1969, 120, 383.

67 - RAWNSLEY (H.M.) - Australia-SH antigen. New Engl. J. Med., 1968, 279, 1118.

68 - REINICKE (V.), NORDENFELT (E.) - Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. Lancet, 1970, 1, 141.

69 - SCRIBA (M.) - Australia antigen und Virushepatitis. Deutsche Med. Wochens., 1969, 94, 2294.

70 - SHERLOCK (Sh.) - Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Ed., p. 426.

71 - SHULMAN (N.R.), BARKER (L.F.) - Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement-fixation. Science, 1969, 165, 304.

72 - SHULMAN (N.R.), HIRSCHMAN (R.J.), BARKER (L.F.) - Viral hepatitis. Ann. Int. Med., 1970, 72, 257.

73 - SOULIER (J.P.) - Antigène et anticorps des hépatites à virus : l'antigène Australia. Rev. Franç. Transfusion, 1969, 12, 303.

74 - SOULIER (J.P.), COUROUCE-PAUTY (A.M.), BENAMON-DJIANE (D.) - Etude immunologique des hépatites à virus : recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant. Rev. Franç. Transfusion, 1969, 12, 361.

75 - STOKES (J.), WOLMAN (I.J.), BLANCHARD (M.C.), FARQUHAR (J.D.) - Viral hepatitis in the new-born : clinical features, epidemiology and pathology. Am. J. Dis. Child., 1951, 82, 213.

76 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), GERSTLEY (B.J.S.) - Hepatitis and Australia antigen in Down's syndrome. Gastroenterology, 1968, 54, 1275.

77 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen, Down's syndrome and hepatitis. J. Clin. Invest., 1967, 46, 1122.

78 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), GERSTLEY (B.J.S.), CRONLUND (M.M.), BLUMBERG (B.S.) - Anicteric hepatitis associated with Australia antigen : occurence in patients with Down's syndrome. J.A.M.A., 1968, 205, 670.

79 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and the quest for a hepatitis virus. Am. J. Dig. Dis., 1969, 14, 189.

80 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), BLUMBERG (B.S.) - Leukemia and Australia antigen. Proc. Amer. Cancer Res., 1969, 10, 90.

81 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), BLUMBERG (B.S.) - Effects of host and environment on immunoglobulins in Down's syndrome. Arch. Int. Med., 1969, 124, 722.

82 - TURNER (G.C.), BRUCE WHITE (G.B.) - SH antigen in haemodialysis associated hepatitis. Lancet, 1969, 2, 121.

83 - WALSH (J.H.), PURCELL (R.H.), MORROW (A.G.), CHANOCK (R.M.), SCHMIDT (P.J.) - Post transfusion hepatitis after open heart operations. J.A.M.A., 1970, 211, 261.

84 - WRIGHT (R.) - Australia antigen and smooth-muscle antibody in acute and chronic hepatitis. Lancet, 1970, 1, 521.

85 - WRIGHT (R.), MC COLLUM (R.W.), KLATSKIN (G.) - Australia antigen in acute and chronic liver disease. Clin. Res., 1969, 17, 314.

86 - WRIGHT (R.), MC COLLUM (R.W.), KLATSKIN (G.) - Australia qntigen in acute and chronic liver disease. Lancet, 1969, 2, 117.

87 - ZUCKERMAN (A.J.) - Viral hepatitis and the Australia-SH antigen. Nature, 1969, 223, 569.

88 - ZUCKERMAN (A.J.) - Australia serum hepatitis antigen. Brit. Med. J., 1969, 298.

89 - ZUCKERMAN (A.J.), TAYLOR (P.E.) - Persistance of the serum hepatitis SH-Australia antigen for many years. Nature, 1969, 223, 81.

90 - ZUCKERMAN (A.J.), TAYLOR (P.E.), ALMEIDA (J.D.) - Présence of particles other than the Australia-SH antigen in a case of chronic active hepatitis with cirrhosis. Brit. Med. J., 1970, 1, 262.

—

Vu,

le président de thèse,

Professeur J. CAROLI

Vu,

le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire de la Faculté
de Médecine de Paris,

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

Robert MALLET

IMPRIMERIE
OFFSET
607 · 54 · 62
Copédith
70, rue de Flandre
PARIS 19e